

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie v přírodních vědách



Tomáš Kruliš

SYNTÉZA FOSFINOVÝCH KYSELIN

Synthesis of phosphinic acids

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Vojtěch Kubíček, Ph.D.

Praha, 2013

PROHLÁŠENÍ:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 27. května 2013

Podpis: _____

Abstrakt

Byly připraveny fosfinové kyseliny: kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethyl fosfinová a kyselina karboxyethylfosfinová, jež byly dále použity k syntéze bisfosfinových kyselin, a to: kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethyl fosfinové] a kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové. Všechny látky byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie a hmotnostní spektroskopie.

Kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová byla syntetizována reakcí Mannichovského typu. Kyselina karboxyethylfosfinová byla připravena alkylací bis(trimethylsilyloxy)fosfinu. Obě bisfosfinové kyseliny byly připraveny reakcí silylesterů fosfinových kyselin s chloridem kyseliny octové. Látky byly připraveny v dobrém a středním výtěžku.

Klíčová slova:

Organofosforová syntéza, fosfinové kyseliny, bisfosfinové kyseliny

Abstract

Two types of phosphinic acids were prepared: *N,N*-bis(carboxymethyl)aminomethyl phosphinic acid and carboxyethylphosphinic acid. Afterwards they were used to synthesize bisphosphinic acids: 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(carboxymethyl)aminomethyl phosphinic] acid and 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(carboxyethyl)phosphinic acid. All compounds were characterized by NMR and mass spectroscopy.

N,N-bis(carboxymethyl)aminomethylphosphinic acid was synthesized by Mannich type reaction. Carboxyethylphosphinic acid was prepared by alkylation of bis(trimethylsilyloxy)phosphine. Both bisphosphinic acids were prepared by reaction of silylesters of phosphinic acids with acetylchloride. All compounds were prepared in moderate or good yields.

Keywords:

Organophosphorus synthesis, phosphinic acids, bisphosphinic acids

Obsah

Úvod	7
Koordinační vlastnosti fosfinátů/fosfonátů a bisfosfinátů/fosfonátů	9
Způsoby syntézy fosfinátů	11
Boyd and Regan	11
Nifant'ev	12
Alkoholýza dichlorofosfinu	12
Syntéza z organokovů	12
Gallagher	13
Ciba-Geigy	13
Další alkylační reakce	14
Cross-coupling katalyzovaný paladiem	15
Hydrofosforylace	15
Způsoby syntézy bisfosfinátů	17
Tvorba vazby mezi uhlíkem a fosforem prostřednictvím radikálových reakcí	17
Fosforylace triethylorthofosfátu	17
Hydrolyza bis(fosfonitboranu)	18
Z acylhalogenidu a dichlorofosfinu	19
Fosforylace halogenidu kyseliny	20
Fosforylace (arenalkynyl)fosfinové kyseliny	20
Příprava cyklických aminobisfosfinátů	20
Syntéza methylen-1,1-bisfosfinátů	21
Cíl práce	22
Experimentální část	23
Použité chemikálie	23
Metody charakterizace	23
Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR)	23
Hmotnostní spektrometrie (MS)	24
Tenkovrstvá chromatografie (TLC)	24
Syntéza	25
Kyselina <i>N,N</i> -bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová	25
Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[<i>N,N</i> -bis(karboxymethyl)aminomethyl]fosfinová	26
<i>t</i> -Bu ester kyseliny karboxyethylfosfinové	28

Kyselina karboxyethylfosfinová	30
Kyselina 1-hydroxy-ethan-1, 1-bis(karboxyethyl)fosfinová.....	31
Výsledky a diskuze.....	33
Syntéza.....	33
Syntéza kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[<i>N,N</i> -bis(karboxymethyl)aminomethyl fosfinové]	33
Syntéza kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové.....	34
NMR spektra.....	36
NMR spektra kyseliny <i>N,N</i> -bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové	37
NMR spektra kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[<i>N,N</i> -bis(karboxymethyl) aminomethylfosfinové]	39
NMR spektra <i>t</i> -Bu esteru kyseliny (karboxyethyl)fosfinové	42
NMR spektra kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové.....	44
Závěr.....	47
Seznam použité literatury	48

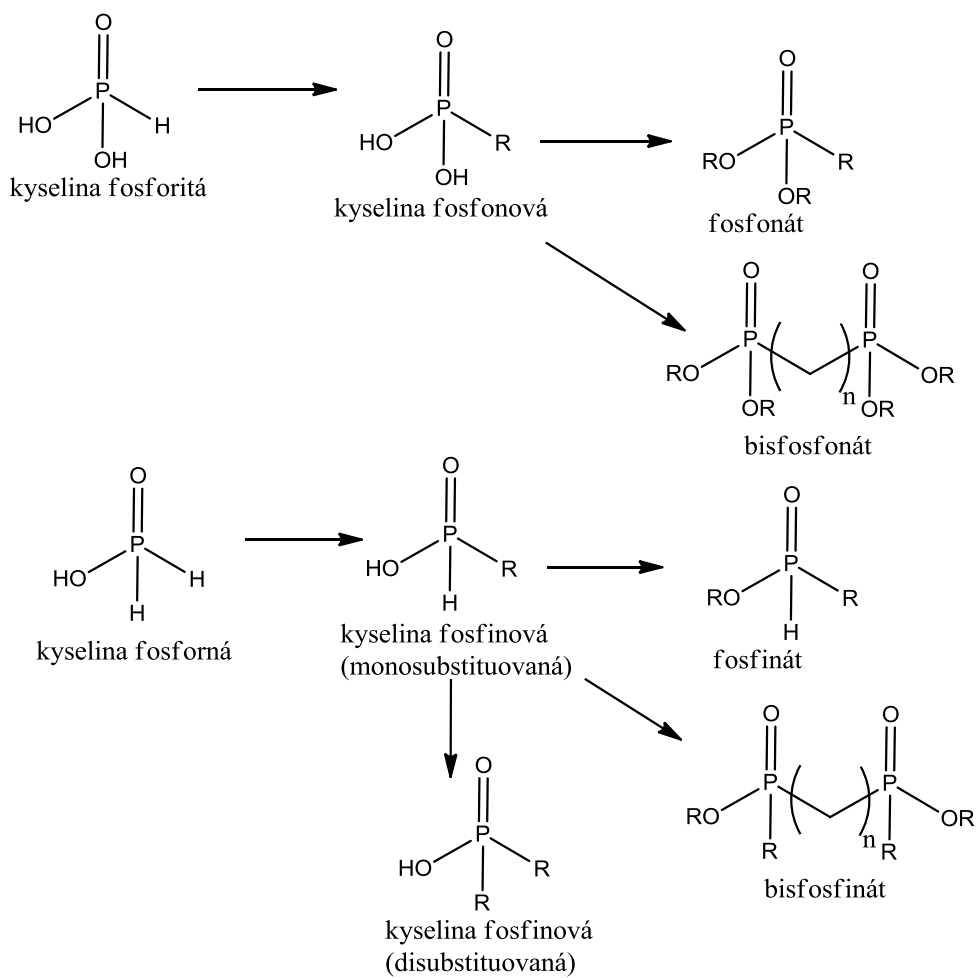
Úvod

Fosfor byl jako prvek objeven již v 17. století, konkrétně v roce 1669 Hennigem Brandtem, jenž jej izoloval z lidské moči. Izolaci získal bílou, voskovitou látku, která na vzduchu ve tmě světélkovala. Podle této vlastnosti prvek také získal svůj název – Phosphorus (z řečtiny *phos* – světlo, *phorus* – nesoucí). Zanedlouho byla přítomnost fosforu prokázána v rostlinách (1668) a dokonce v lidských a zvířecích kostech (1769), později i v minerálech (hlavně v apatitu, jenž je také onou složkou kostí, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$). Posléze byla prokázána přítomnost fosforu i v lidském mozku (sfingolipidy). Další pokroky na sebe nenechaly dlouho čekat, ať již průmyslové využití nebo syntetické postupy (výroba superfosfátu, bezpečnostních zápalek, vysokoúčinných detergentů, Wittigova reakce) či další objevy přítomnosti fosforu: objev ATP v lidském těle (kde právě dvě esterové vazby fosforečných kyselin poskytují svou hydrolýzou energii pro činnost organismu) a v nukleových kyselinách, v kterých fosfátová skupina propojuje jednotlivé ribosové jednotky.^[1]

V dnešní době je největší uplatnění fosforové chemie výroba hnojiv a pesticidů nebo herbicidů. Přesto ale chemie fosforu, díky své velké variabilitě a universálnosti pronikla do dalších sfér, jako jsou farmaceutický průmysl (alafosfalin, incadronate ^[2]) nebo katalýza v chemických výrobních (difenylfosfin nebo různé ferocénové deriváty).

Největší důraz v chemii fosforu je dnes kladen na organofosforové sloučeniny. Organická chemie fosforu je velmi rozmanitá a variabilní. Její rozsah je od relativně malých molekul odvozených od fosfanu, jež často slouží jako ligandy v organokovové katalýze, až po makromolekulární komplexy. Jako vstupní látky se často používají kyseliny fosforu a jejich deriváty (**Obr. 1**). U kyseliny fosforečné existují pouze organické estery, a to mono-, di- nebo tri- estery. Pro kyselinu fosforitou lze již kromě esterů připravit i tzv. fosfonové kyseliny (a soli nebo estery nazývané fosfonáty) náhradou atomu vodíku vázaného přímo na atom fosforu pomocí vhodného alkylačního činidla. Lze taky propojit dvě fosfonové skupiny přes vhodný alkylový můstek za vzniku bisfosfonátů.

Všeobecně stejná pravidla platí i pro názvy derivátů kyseliny fosforečné, jejíž deriváty se nazývají fosfináty, a to buď mono- (při záměně jednoho atomu vodíku vázaného na atom fosforu), nebo di- substituované (při záměně obou atomů vodíku). Stejně tak lze připravit i bisfosfináty jež mají podobný strukturní motiv jako bisfosfonáty.



Obr. 1 Kyseliny fosforu a jejich deriváty (bez kyseliny fosforečné)

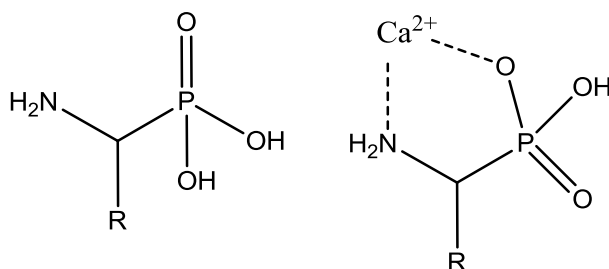
Všechny látky zobrazené na **Obr. 1** lze považovat za formy kyseliny fosforečné^[3], jež se ale od sebe výrazně odlišují. Kyselina fosforečná jako základní látka je trojsytnou kyselinou, jež lze v prvním disociačním stupni charakterizovat jako středně silnou ($pK_1 = 2,2$), ve druhém stupni jako slabou ($pK_2 = 7,2$) a třetí má $pK_3 = 12,3$.

Kyselinu fosforitou lze alternativně nazvat i jako kyselinu hydridofosforečnou, což poukazuje na skutečnost, že atom vodíku vázaný přímo na atom fosforu nelze odštěpit ve vodných roztocích. Z hlediska acidity je kyselina fosforitá lehce kyslejší než kyselina fosforečná ($pK_1 = 2,0$ a $pK_2 = 6,6$). Kyselost lze modifikovat vhodně zvoleným substituentem. Kyselost fosfonových kyselin se může lišit v rozsahu asi jednotky pK .

Kyselina fosforná (dihydridofosforečná) má k dispozici jen jeden kyselý atom vodíku. Přítomnost dalšího hydridového atomu vodíku má za důsledek snížení pK_a , a to k hodnotě 1,2. Hydridový atom vodíku funguje tedy jako elektron-akceptorní skupina, jež zvyšuje kyselost atomu vodíku vázaného v $-OH$ skupině. Tento stav lze dále modifikovat substitucí jednoho nebo obou atomů vodíku vázaných na atomu fosforu.

Koordinační vlastnosti fosfinátů/fosfonátů a bisfosfinátů/fosfonátů

Koordinační vlastnosti fosfinátů/fosfonátů, případně bisfosfinátů/fosfonátů jsou hlavním důvodem k jejich studiu. Jak pro fosfonáty, tak pro fosfináty platí, že mají velmi vysokou afinitu k chemicky tvrdým kovům, protože k jejich koordinaci dochází prostřednictvím buď deprotonovaných $-OH$ skupin (v dostatečně vysokém pH) nebo pomocí volných elektronových párů na atomu kyslíku vázaném dvojnou vazbou. Široké využití a rozvoj je v dnešní době na poli výzkumu α -aminofosfonátů z důvodu jejich podobnosti s α -aminokyselinami (**Obr. 2**).



Obr. 2: Všeobecný vzorec aminofosfonátu a jeho koordinace k iontu Ca^{2+}

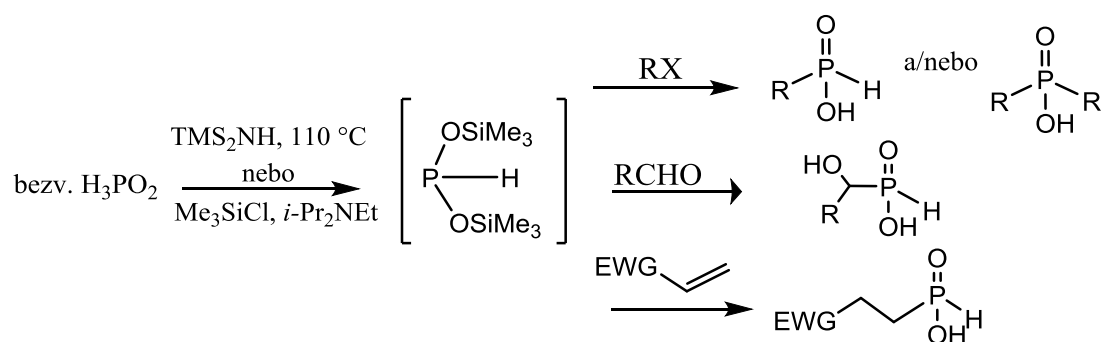
Z hlediska koordinačních vlastností lze všeobecně říci, že co platí pro fosfonáty/fosfináty, platí ještě více pro bisfosfonáty/fosfináty. Fosfináty jsou kyslejší než fosfonáty, což snižuje stabilitu jejich komplexů. Stejná nevýhoda zůstává i pro bisfosfináty v porovnání s bisfosfonáty, jen je ještě markantnější. Nejstudovanější jsou tzv. geminální bisfosfonáty/fosfináty, které mají mezi jednotlivými fosfonátovými/fosfinátovými skupinami pouze jeden atom uhlíku – methylenový můstek. Díky tomu mohou tyto molekuly bidentátní koordinací na atom kovu vytvořit vysoce stabilní šestičlenný kruh.

Bisfosfonáty/fosfináty tvoří stabilní komplexy s kovy. Mají také vysokou afinitu k povrchům oxidických materiálů, například k Ca^{2+} nebo TiO_2 , což se uplatňuje v diagnostice kostí, úpravě vody nebo ve výzkumu nanočástic TiO_2 . Další vlastnosti molekuly lze modifikovat substitucí atomů vodíku na methylenovém můstku mezi atomy fosforu.

Způsoby syntézy fosfinátů

Jednou z nejčastěji využívaných syntetických cest k přípravě fosfinátů je tvorba vazby mezi atomy uhlíku a fosforu. Reakce lze často provádět při laboratorní teplotě, avšak většinou v suchých rozpouštědlech a inertoní atmosféře.

Boyd and Regan

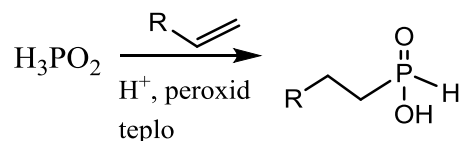


Obr. 3: Příprava monosubstituované fosfinové kyseliny dle E. A. Boyda

První metoda přípravy^[5] (**Obr. 3**), publikovaná poprvé E. A. Boydem a A. C. Reganem, vychází z bezvodé kyseliny fosforové, případně její amonné soli, jež je působením hexamethyldisilazanu nebo trimethylsilylchloridu převedena na bis(trimethylsilyloxy)fosfin. Tento intermediát pak reaguje se silnými elektrofilů, jako jsou reaktivní halogenderiváty uhlovodíků, aldehydy nebo allylické látky s elektronovým deficitem na dvojně vazbě. Produktem je pak fosfinová kyselina s atomem vodíku substituovaným za alkyl, resp. hydroxyalkyl v případě aldehydů.

Při reakci s alkylhalogenidy může dojít i ke vzniku disubstituované fosfinové kyseliny. Pokud vzniku disubstituované kyseliny chceme zabránit, je třeba použít velký přebytek hexamethylendisilazanu a užít poměr reaktantů bis(trimethylsilyloxy)fosfin:substituent 2:1. Je třeba také použít velmi reaktivní halogenderiváty pro dosažení přijatelného výtěžku. Výhodou tohoto postupu je jeho experimentální nenáročnost.

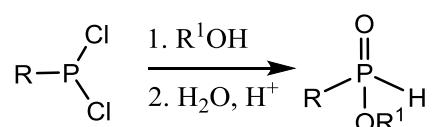
Nifant'ev



Obr. 4: Příprava monosubstituované fosfinové kyseliny dle Nifant'eva

Reakce provedena Nifant'evem a kol.^[6] (**Obr. 4**), později dále rozvíjena Karanevským a kol.^[7], je založena na radikálové adici terminálního alkenu na kyselinu fosfornou v kyselém prostředí za zvýšené teploty a za katalýzy peroxidickými katalyzátory. Právě nutnost velmi kyselého reakčního prostředí omezuje výběr reaktantů použitelných pro provedení reakce.

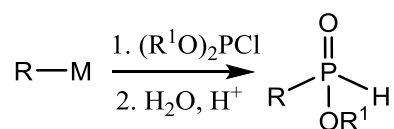
Alkoholýza dichlorofosfinu



Obr. 5: Příprava fosfinových kyselin z dichlorofosfinů

Mezi další způsoby přípravy monosubstituované fosfinové kyseliny patří alkoholýza dichlorofosfinů (**Obr. 5**). Dichlorofosfin alkylovaný uhlovodíkovým zbytkem, který požadujeme na výsledné fosfinové kyselině, reaguje v první fázi s alkoholem za vzniku bis(alkyloxy)alkylfosfinu, jež se následně hydrolyzuje vodou v kyselém prostředí za vzniku monosubstituované fosfinové kyseliny. Tento postup je však limitován dostupností samotného fosfinu a obvykle i jeho vyšší cenou. Stejně jako samotná práce s fosfinem je nebezpečná, nepříjemná a často dochází k rozkladu reaktantu nebo produktu za vzniku zapáchajících směsí.

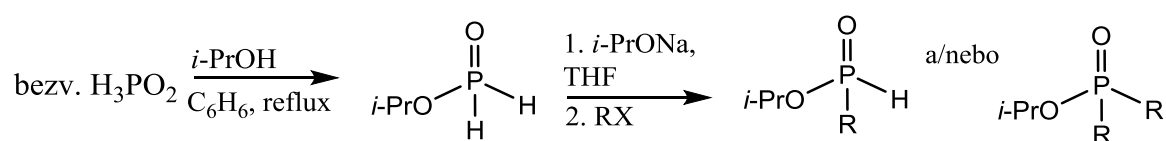
Syntéza z organokovů



Obr. 6: Příprava z organokovových sloučenin

Tento postup^[8] (**Obr. 6**) vychází z reakce organokovové sloučeniny s bis(alkyloxy)fosfinchloridem $(\text{RO})_2\text{PCl}$. Vede ke vzniku stejného intermediátu jako v předešlé reakci, jenž je opět v dalším kroku hydrolyzován vodou za vzniku monosubstituované fosfinové kyseliny. Tento způsob přípravy vyžaduje, aby výchozí organokovová sloučenina nevytvářela s $(\text{RO})_2\text{PCl}$ látky typu Grignardových činidel. V takovém případě by totiž nedošlo ke vzniku požadovaného intermediátu a v dalším kroku by hydrolýzou došlo ke znehodnocení všech látek v reakční směsi.

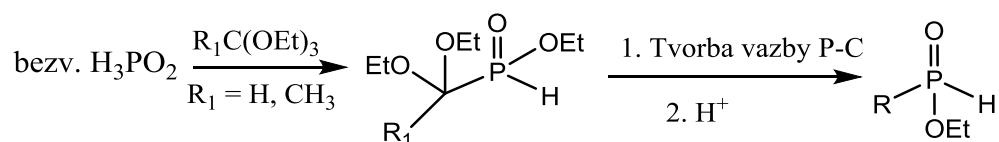
Gallagher



Obr. 7: Příprava monosubstituovaných fosfinových kyselin dle Gallaghera

Způsob syntézy poprvé publikovaný M. J. Gallagherem a kol.^[9] (**Obr. 7**). Vychází z bezvodé kyseliny fosforené. Ta je v první fázi esterifikována isopropylalkoholem v refluxujícím benzenu. K esteru je pak přidán alkoholát isopropylalkoholu spolu s tetrahydrofuranem jako reakčním prostředím. V dalším kroku je do reakční směsi přidán požadovaný alkyl ve formě halogenderivátu. Tento alkyl mechanismem elektrofilní substituce nahradí jeden nebo oba atomy vodíku vázané na atomu fosforu za vzniku mono- nebo di-substituované fosfinové kyseliny.

Ciba-Geigy



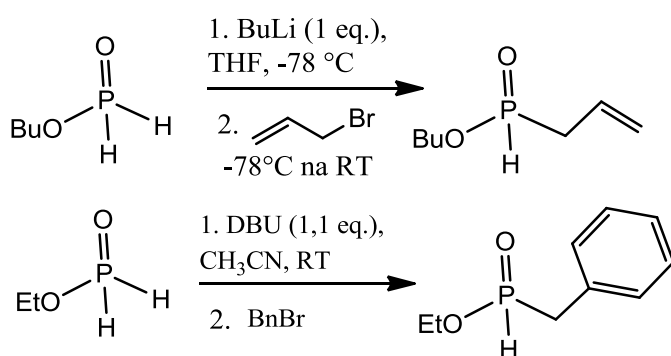
Obr. 8: Zavedení chránicí skupiny P–H vazby

Další postup^[10] (**Obr. 8**) je založen na použití chránicí skupiny. Jeden z atomů vodíku přímo vázaných na atom fosforu je nahrazen reakcí bezvodé kyseliny fosforené s triethylorthoacetátem nebo triethylorthoformiátem. Dojde k navázání bis(ethoxy)methyl- nebo bis(ethoxy)-methylové skupiny na místo jednoho z atomů vodíku. Vzniklý intermediát

má takto chráněn jen jeden atom vodíku vázaný na atomu fosforu, což vylučuje vznik disubstituované fosfinové kyseliny. Chránicí skupinu lze pak odštěpit v kyselém prostředí. Štěpení chránicí skupiny ve finálním kroku omezuje využitelnost této metodiky na deriváty fosfinové kyseliny jež jsou stabilní i ve velmi kyselém prostředí, jinak dochází ke značnému snížení konečného výtěžku.

Další alkylační reakce

Dalším výzkumem^[6] v oblasti syntézy fosfinátů byly nalezeny následující postupy (**Obr. 9**):



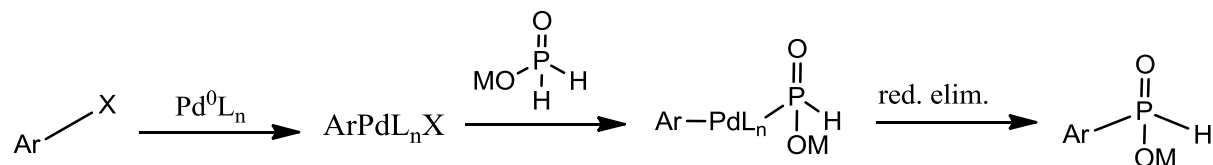
Obr. 9: Postupy syntézy monosubstituovaných fosfinových kyselin

V obou případech reaguje ester kyseliny fosforené v prvním kroku se silnou organickou bází, jež z esteru kyseliny fosforené vytvoří fosfinátový anion, který pak v dalším kroku reaguje s elektrofytem za vzniku monosubstituované fosfinové kyseliny.

Tyto syntetické postupy již úspěšně odstraňují nutnost velkého přebytku reakčních činidel oproti vstupnímu množství fosfinátu. Avšak reakce s BuLi vyžaduje nízké teploty pro své provedení a v literatuře je popisován častý vznik velmi nepříjemně páchnoucích směsí z důvodu rozkladu intermediárního fosfinátového aniontu, který je pravděpodobně nevyhnutelný. Alkylace s využitím DBU jako báze vyžaduje sice mírný přebytek DBU, ale lze ji provádět za laboratorní teploty. Navíc připravené látky nevykazují zápach rozkladných produktů, které vznikají při práci s BuLi. Užití DBU je ale také omezeno. Málo reaktivní halogenderiváty neposkytují uspokojivý výtěžek, při použití velmi reaktivních zase dochází k výměně atomu vodíku vázaného na atom fosforu za atom halogenu, který se následně hydrolyzuje za vzniku fosfonátů. Přesto existuje poměrně velký rozsah použitelných elektrofytlů.^[11]

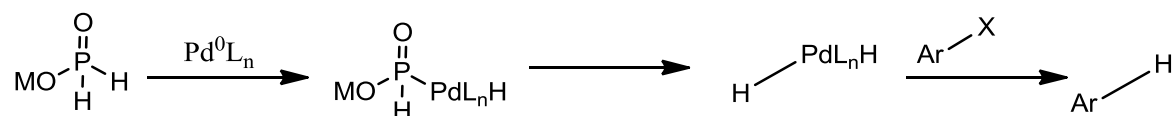
Cross-coupling katalyzovaný paladiem

Princip cross-couplingové reakce soli kyseliny fosforové s aryl halogenidem katalyzované komplexem paladia je ukázán na **obr. 10**:



Obr. 10: Princip cross-couplingové reakce kyseliny fosforové s aryl halogenidem

Vůči této reakci bohužel existuje i kompetitivní reakce (**Obr. 11**):



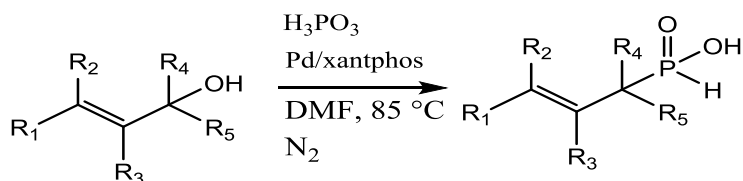
Obr 11: Kompetitivní reakce – inserce katalyzátoru do P–H vazby

Jež je v podstatě hydrogenací arenu/alkenu. Klíčový je pro tyto dvě reakce první krok, tj. inserce katalyzátoru buď do vazby mezi uhlíkem a halogenidem, nebo do P–H vazby kyseliny fosforové. Která z těchto inzercí bude převládat lze kontrolovat pomocí ligandů navázaných na paladiu. V tomto směru se ukázaly jako nejvhodnější fosfiny.^[12] Trifenylfosfin jako ligand poskytuje dobré výtěžky s reaktivními aryl iodidy. 1,3-bis(difenylfosfino)propan je možné použít universálně, poskytuje v kombinaci s octanem paladnatým vysoké výtěžky i s reaktanty, jež jsou za jiných okolností nereaktivní vůči oxidativní adici.

V literatuře^[12] je popsáno experimentální uspořádání, popisující využití směsi octanu paladnatého a 1,3-bis(difenylfosfino)propanu jako katalyzátoru, triethylaminu jako báze (jejíž přítomnost není nutná, ale zvyšuje výtěžek reakce) a fosforanu anilina jako reaktantu. Jsou popsány úspěšné reakce s aryl iodidy, bromidy, trifláty, benzylchloridy a také s alkenyl bromidy a trifláty. Pozoruhodné je, že reakce probíhá dobře na vzduchu a není třeba ani používat sušená rozpouštědla.

Hydrofosforylace

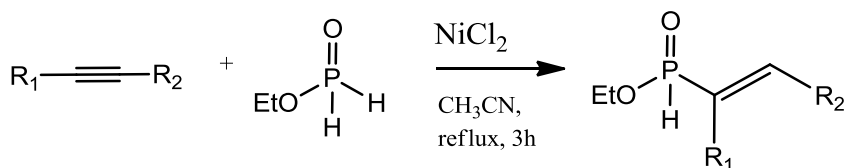
Reakce katalyzované paladiem (jeho komplexy) jsou poměrně universálním postupem k přípravě požadované látky. Rozsah těchto reakcí ale není omezen jen na halogenderiváty požadovaných substituentů. Za vhodných podmínek lze použít i allylových alkoholů, jak ukázal J.-L. Montchamp a kol.:^[13]



Obr. 12: Hydrofosforylační reakce

Velkou výhodou tohoto syntetického postupu je selektivní vznik monosubstituované fosfinové kyseliny. Ačkoli modifikací reakčních podmínek lze připravit i disubstituované fosfinové kyseliny. Zvýšením teploty, prodloužením reakčního času na dobu jednoho dne a záměnou dimethylformamidu jako rozpouštědla za terc-amylalkohol lze získat disubstituovanou formu kyseliny ve vysokých výtěžcích, jež lze dále zvýšit přidáním molekulových sít.

Dalším výzkumem na poli syntézy fosfinových kyselin katalytickými reakcemi se ukázalo, že nejen použití katalyzátorů na bázi paladia nabízí dobré výsledky. Použitím NiCl_2 jako katalyzátoru při reakci alkynu s esterem kyseliny fosforové lze získat deriváty fosfinových kyselin obsahujících dvojnou vazbu, jež mohou být potenciálně využity pro další syntézy:^[14]



Obr. 13: Příprava monosubstituované fosfinové kyseliny za katalýzy NiCl_2

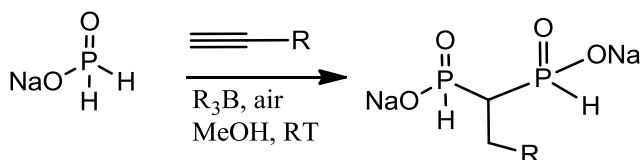
Nesporná výhoda tohoto způsobu přípravy je nižší cena NiCl_2 v porovnání s cenou paladiových katalyzátorů. Reakce také nevyžaduje provedení v inertní atmosféře a je tolerantní vůči vlhkosti.

Způsoby syntézy bisfosfinátů

Tvorba vazby mezi uhlíkem a fosforem prostřednictvím radikálových reakcí

Jak bylo zmíněno výše, již Nifant'ev a kol. našel metodu, jak radikálovou reakcí připravit z alkenů a fosforné kyseliny kyselinu fosfinovou. Tato reakce je ale omezena velmi kyselým prostředím, ve kterém je prováděna, které často není kompatibilní se vznikem žádaného produktu. Bylo zjištěno,^[12] že použití trialkylboranu iniciuje radikálovou reakci a za laboratorní teploty poskytuje dobré výtěžky. Reakce také poskytuje prakticky selektivně pouze monosubstituované fosfinové kyseliny.

Ještě zajímavějších výsledků bylo dosaženo^[12] při aplikování stejného postupu na alkyne, kdy vznikají bisfosfináty (**Obr. 14**):

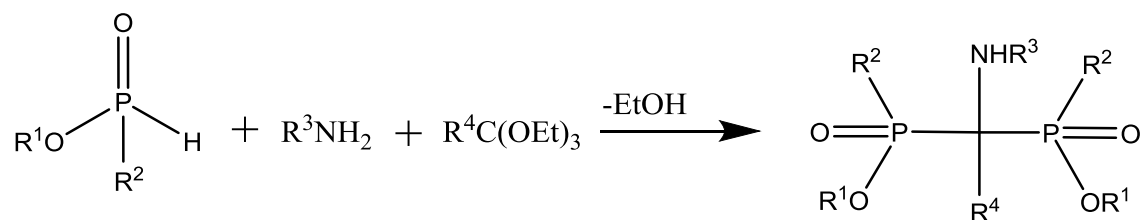


Obr. 14: Radikálová příprava bisfosfinátu

Reakcí fosforanu sodného byl získán 1,1-bisfosfinát, jež se samovolně sráží z reakční směsi. Výtěžek je přijatelný, dle literatury 30 – 60 %. Dále bylo zjištěno, že produkty se výrazně liší svými vlastnostmi při použití různých solí vstupního fosforanu. Je popsáno,^[12] že produkty vzniklé po reakci s fosforanem anilinia byly v reakční směsi rozpustné velmi dobře, na rozdíl od těch, na jejichž přípravu byl použit fosforan sodný. Reakcí esteru fosforné kyseliny s alkynem vznikají pouze alkenyl-monosubstituované kyseliny. Mechanismus reakce není znám.

Fosforylace triethylorthoformiátu

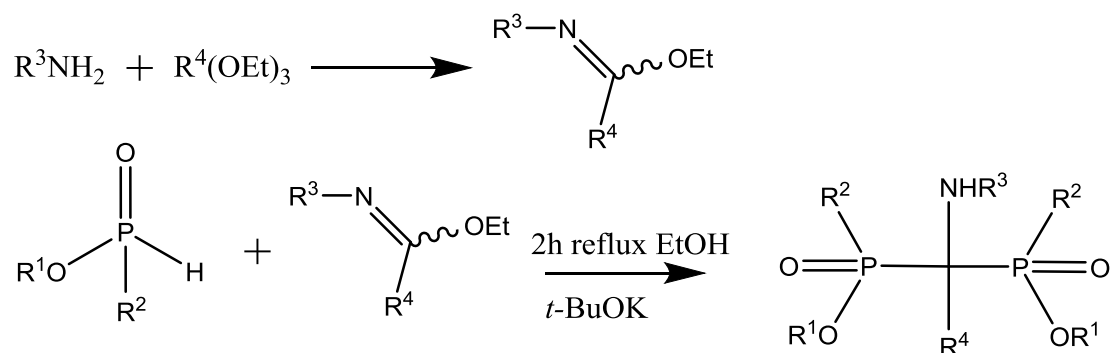
Další možností přípravy bisfosfinátů je fosforylace triethylorthoformiátu^[15, 21] (příp. i triethylorthoacetátu) v přítomnosti organického aminu za vzniku aminobisfosfinátu, viz. **Obr. 15**:



Obr. 15: Příprava aminobisfosfinátu

Reakci lze provádět v jednom kroku bez izolace intermediátu. Dochází k současné fosforylaci a aminaci na terminálním uhlíku orthoformiátu za vzniku aminobisfosfinátu. Spolu s aminobisfosfinátem při reakci ale vzniká velké množství vedlejších produktů, jež je nutné oddělovat chromatograficky, což radikálně snižuje výtěžek.

Další publikovanou možností je provést syntézu ve dvou krocích^[15] (**Obr. 16**):



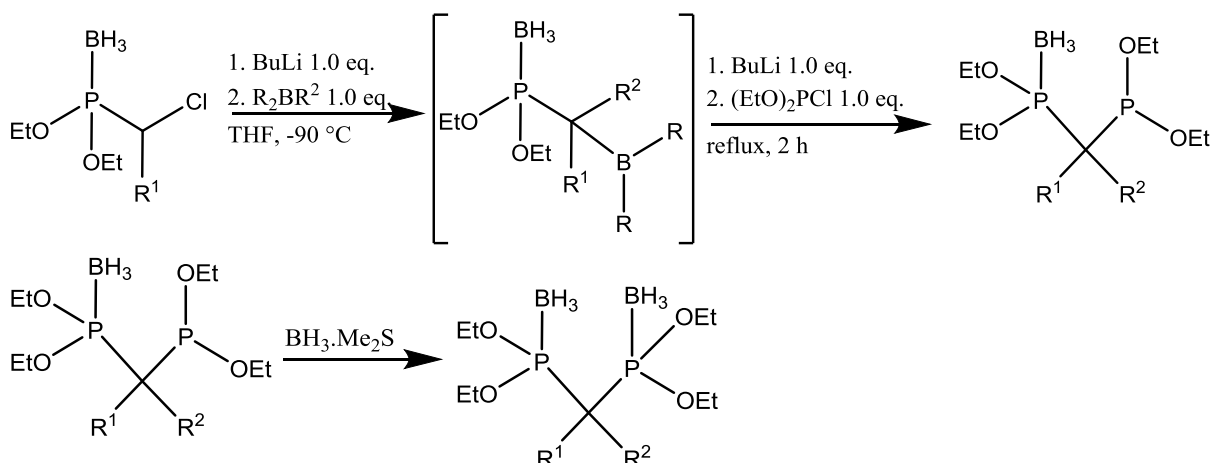
Obr. 16: Dvoukroková příprava aminobisfosfinátu

Přestože tento postup vyžaduje v prvním kroku izolaci iminoetheru, celkově poskytuje po druhém kroku syntézy, jenž je v podstatě nukleofilní substitucí a adicí na dvojnou vazbu, vyšší výtěžky než předešlý jednokrokový postup. Přesto je třeba produkt izolovat pomocí chromatografických metod.

Hydrolýza bis(fosfonitboranu)

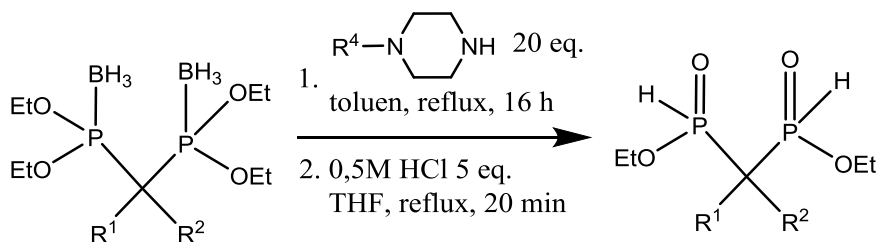
Další cestou přípravy bisfosfinátů je hydrolýza bis(fosfonitboranů)^[16].

Bis(fosfonitborany) lze připravit vícekrokovou syntézou z halogenalkylfosfonitboranů. V prvním kroku reaguje halogenalkylfosfonitboran s trialkylboranem za katalýzy BuLi. Vzniká reaktivní intermediát, jenž dále reaguje s diethoxychlorofosfinem v přítomnosti dalšího ekvivalentu BuLi za vzniku (dialkyl-bis(ethoxyfosfínyl)-metylen)fosfonitboranu. Ten nakonec reaguje s boranem, aby poskytl geminální, na geminálním uhlíku disubstituovaný bis(fosfonitboran), viz. **Obr. 17**.



Obr. 17: Příprava geminálního bis(fosfonitboranu)

Z bis(fosfonitboranu) lze pak dvoukrokovou hydrolýzou připravit odpovídající bisfosfinát (**Obr. 18**):

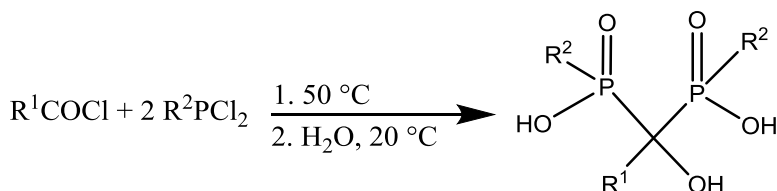


Obr. 18: Hydrolýza bis(fosfonitboranu) za vzniku bisfosfinátu

Dle informací v literatuře vzniká bisfosfinát i bis(fosfonitboran) ve velmi vysokém výtěžku.

Z acylhalogenidu a dichlorofosfinu

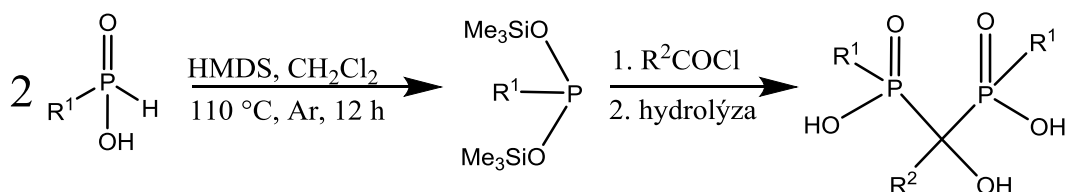
Bisfosfináty mohou být syntetizovány^[17] reakcí acylhalogenidu s dichlorofosfinem. Nejdříve dochází k nukleofilní adici fosfinu na dvojnou vazbu karbonylové skupiny, poté je substituován atom chloru na karbonylové skupině za druhou molekulu fosfinu. Celá reakční směs se pak hydrolyzuje za vzniku bisfosfinové kyseliny.



Obr. 19: Reakce acylhalogenidu s dichlorofosfinem

Fosforylace halogenidu kyseliny

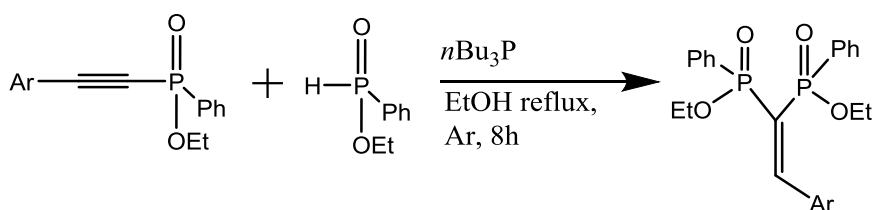
Následující reakce^[18, 19] je analogií předešlé reakce, místo fosfinu je použita fosfinová kyselina (nebo fosfinát). V přítomnosti silylačního činidla (hexamethyldisilazan) vzniká alkyl-bis(trimethylsilyloxy)fosfin, který pomocí volného elektronového páru na atomu fosforu substituuje atom halogenu na halogenidu kyseliny. Dochází také k adici alkyl-bis(trimethylsilyloxy)fosfinu na dvojnou vazbu karbonylové skupiny. Viz. **Obr. 20**.



Obr. 20: Syntéza bisfosfinátu z fosfinové kyseliny a acylhalogenidu.

Fosforylace (arenalkynyl)fosfinové kyseliny

Dalším způsobem přípravy bisfosfinátů je reakce (arenalkynyl-aryl)fosfinátu s arylfosfinátem za vzniku geminálního bisfosfinátu, jenž je na geminálním atomu uhlíku substituován řetězcem obsahujícím dvojnou vazbu^[20], viz.: **Obr 21**. Díky této dvojné vazbě lze potenciálně dále modifikovat vedlejší řetězec molekuly.

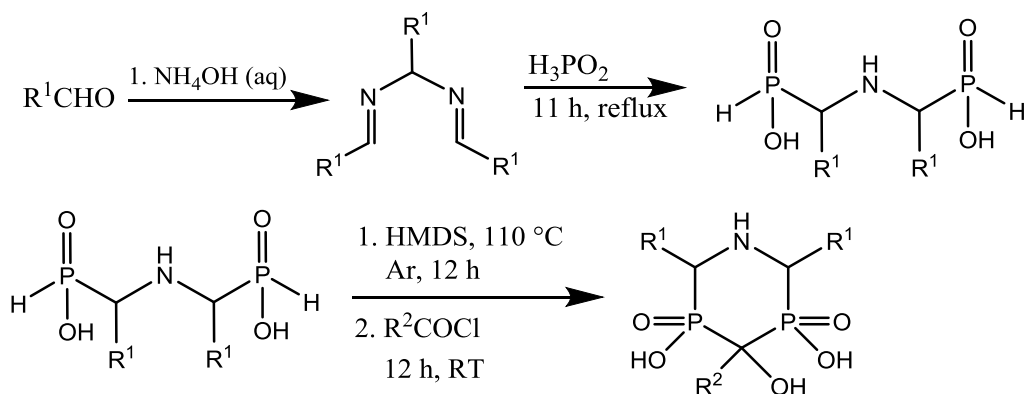


Obr. 21: Příprava 2-aryl-1-vinyl-1,1-bis(fenylfosfinátu)

V prvním kroku reakce se terciální fosfin ($n\text{Bu}_3\text{P}$) aduje na elektronově deficitní trojnou vazbu (arenalkynyl)-fenyl-fosfinátu. Na takto aktivovaný intermediát se aduje ester fenylfosfinové kyseliny. Následně se eliminuje katalyzující fosfin za vzniku 2-aryl-1-vinyl-1,1-bis(fenylfosfinátu).

Příprava cyklických aminobisfosfinátů

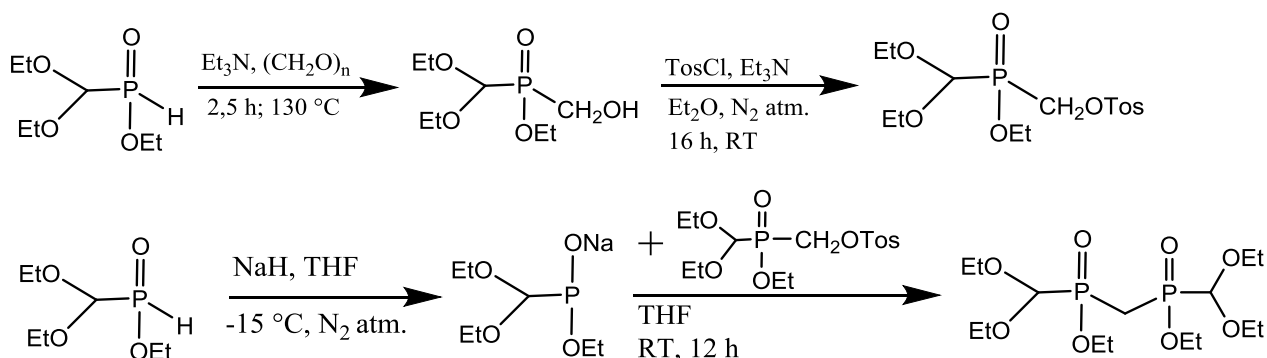
Cyklické aminobisfosfináty lze připravit cyklizací kyseliny amino bis[(alkyl)methylfosfinové]^[22] v přítomnosti hexamethyldisilazanu (HMDS) jako silylačního činidla. Dle literatury reakce poskytuje velmi dobré výtěžky.



Obr. 22: Příprava cyklických aminobisfosfinových kyselin

Syntéza methylen-1,1-bisfosfinátů

Geminální bisfosfináty propojené methylenovým můstkem mezi atomy fosforu jsou zajímavými meziprodukty pro možnost další substituce atomů vodíku vázaných na methylenovém můstku za jiné atomy nebo skupiny atomů za použití vhodných podmínek. Mohou být také použity k syntéze jiných fosfinových kyselin ^[23].



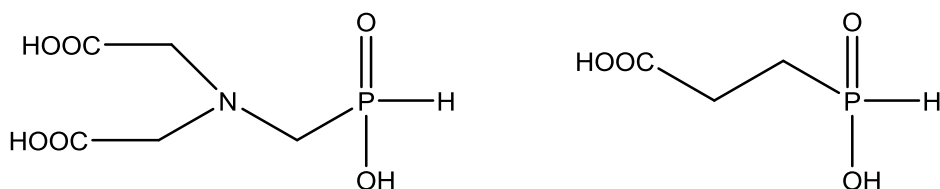
Obr. 23: Syntéza methylen-1,1-bisfosfinátu

Fosfinát s jedním z atomů vodíku nahrazeným za zbytek triethylorthoformiátu (viz. reakce Ciba-Geigy) reaguje s paraformaldehydem za katalýzy Et_3N . Vzniká bis(ethoxymethyl)(hydroxymethyl)fosfinát. Další reakce s tosylchloridem převede hydroxymethylovou skupinu na tosyloxymethylovou. Tento meziprodukt pak reaguje s fosfinem odvozeným od výchozího chráněného fosfinátu za vzniku methylen-1,1-bis[bis(ethoxy)methylfosfinátu]. Fosfin vzniká reakcí silné báze (v tomto případě reakcí s NaH) s fosfinátem v aprotickém rozpouštědle v inertní atmosféře.

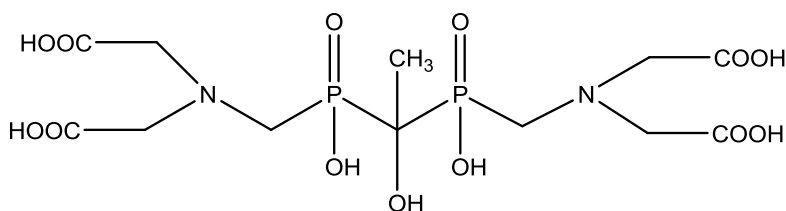
Cíl práce

Cílem této bakalářské práce je příprava a studie nových, dosud nepřipravených, derivátů fosforné kyseliny, a to kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové] a kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové. V průběhu syntézy byly připraveny a charakterizovány meziprodukty přípravy výše zmíněných bisfosfinových kyselin, a to: kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová a kyselina karboxyethylfosfinová.

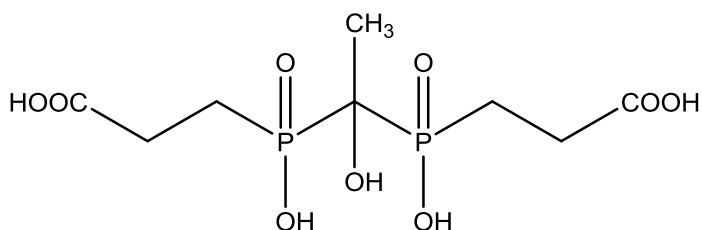
Bisfosfináty mají všeobecně velmi široké využití, od úpravy vod pro technické využití a čistících prostředků po výrobu pesticidů, herbicidů a průmyslových hnojiv. Některé deriváty jsou též užívány v medicíně nebo v přípravě polymerních komplexů.



Obr. 24: : Kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová a kyselina karboxyethyl fosfinová



Obr. 25: Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová]



Obr. 26: Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinová

Experimentální část

Použité chemikálie

Pro syntézu byly použity chemikálie z komerčních zdrojů (Aldrich, Fluka, Lach-Ner, Lachema, Linde)

Deionizovaná voda byla získána reverzní osmózou na PřF UK.

Sušená rozpouštědla: CH_2Cl_2 :

1 l CH_2Cl_2 byl přelit do baňky o objemu 2 l. K CH_2Cl_2 bylo přisypáno P_2O_5 , dokud se v roztoku po zamíchání nepohybovaly volné částice prachu P_2O_5 . Baňka byla uzavřena zátkou a uzávěr byl zaizolován parafilmem. Baňka byla ponechána stát 2 dny. Poté byla sestavena destilační aparatura – baňka s CH_2Cl_2 byla umístěna do topného hnízda pro baňky o objemu 2 l a byl na ni nasazen sestupný chladič napojený na přívod vody a do přívodu určeného pro připojení vývěvy byla napojena sušící trubička naplněná bezvodým CaCl_2 a uzavřená vatou. Na druhý konec byla nasazena předloha (obvykle zásobní láhev pro rozpouštědlo). Destilace byla ukončena při dosažení přibližně 900 ml suchého CH_2Cl_2 . Láhev pak byla uzavřena víčkem a zaizolována parafilmem.

Metody charakterizace

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR)

^1H a ^{31}P NMR spektra byla měřena na spektrometrech Varian VNMRs 300 (rezonanční frekvence: ^1H 299,94 MHz, ^{13}C 75,4 MHz a ^{31}P 121,4 MHz) a Bruker Avance III 600 MHz (rezonanční frekvence: ^1H 600,17 MHz, ^{13}C 150,93 MHz a ^{31}P 242,97 MHz) na PřF UK. Pro měření byly použity 5 mm kyvety. Teplota měření byla 25 °C. ^1H NMR spektra byla měřena v čistých deuterovaných rozpouštědlech, a to D_2O (reference: $\delta = 4.79$ ppm, s, H_2O nebo $t\text{-BuOH}$ $\delta = 1.25$ ppm, s, C-CH_3), CDCl_3 (^1H reference: $\delta = 7.26$ ppm, s, CHCl_3 ; ^{13}C reference: $\delta = 77.16$ ppm, t (nebinomický), $\underline{\text{CDCl}_3}$) a DMSO [^1H reference: $\delta = 2.54$ ppm,

m, $\text{CD}_2\text{H}(\text{SO})\text{CD}_3$; ^{13}C reference: $\delta = 40.45$ ppm, m, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]. Pro ^{31}P spektra byl jako reference použit externí insert 85% H_3PO_4 s $\delta = 0$ ppm.

Hmotnostní spektrometrie (MS)

Hmotnostní spektra byla měřena na spektrometru Bruker ESQUIRE 3000 se zdrojem iontů získaných metodou ESI (Electrospray ionization) a detekcí pomocí IT (Ion trap). Spektra byla měřena v pozitivním (+) i negativním (–) módu.

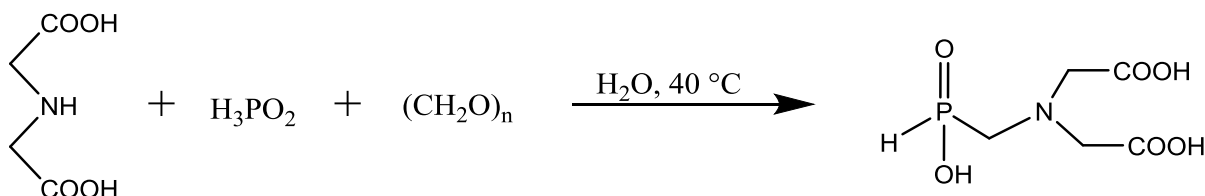
Tenkovrstvá chromatografie (TLC)

Chromatografie na tenké vrstvě byly prováděny na hliníkových destičkách s vrstvou silikagelu impregnovaným fluorescenčním barvivem (Merck 1,0554 F₂₅₄).

Detekce: TLC destička byla nejdříve několik minut zahřívána pomocí horkovzdušné pistole. Po vysušení byla ponořena do KMnO_4 ; složení: 1 g KMnO_4 a 2 g Na_2CO_3 ve 100 ml vody. Z tohoto roztoku byla destička po krátké chvíli vyndána a opláchnuta proudem horké vody.

Syntéza

Kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová



Do baňky o objemu 500 ml, opatřené magnetickým míchadlem a refluxním chladičem připojeným na přívod vody, bylo naváženo 10,04 g (75,4 mmol) kyseliny iminodioctové. Za laboratorní teploty bylo do baňky přilito 100 ml vody. Tato směs byla míchána a zahřívána na teplotu 40°C na vodní lázni. Během 10 minut bylo do směsi postupně přilito z odměrného válce 49,64 g (40 ml; 376,2 mmol; 5 ekv.) 50% roztoku H_3PO_2 . V průběhu přidávání H_3PO_2 se dosud nerozpuštěná kyselina iminodioctová rozpustila. V průběhu následující hodiny bylo do reakční směsi postupně přidáno 2,5 g (83,4 mmol, 1,1 ekv.) $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Do vzniklé reakční směsi bylo ještě přidáno 40 kapek koncentrované HCl . Reakce byla ponechána míchat při 40°C po dobu 3 dnů. Kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová se vyloučila ve formě výrazné bílé sraženiny nerozpustné v reakční směsi. Produkt byl odfiltrován na skleněné fritě S3 a rozpuštěn v destilované vodě o teplotě 55°C . Do vzniklého roztoku bylo za horka přidáno 40 kapek koncentrované HCl , baňka byla uzavřena a ponechána k rekrystalizaci v lednici. Po týdnu byly vyloučené bílé krystaly zfiltrovány na skleněné fritě S3 a promyty malým množstvím vody. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce a byla z něj provedena další rekrystalizace. Krystaly byly uchovány týden až dva v exsikátoru s náplní P_2O_5 , poté byly zváženy.

Výtěžek reakce činil 8,88 g, což je 56 % (počítáno na kyselinu iminodioctovou).

Charakterizace:

NMR (D_2O , NaOD , $\text{pD} = 12$): ^1H : δ 2,70 (d, 2H, $\text{P}-\text{CH}_2$, $^2J_{\text{PH}} = 12,0$ Hz), δ 3,24 (s, 4H, CH_2-COOH), δ 6,98 (d, 1H, $\text{P}-\text{H}$, $^1J_{\text{PH}} = 516$ Hz)

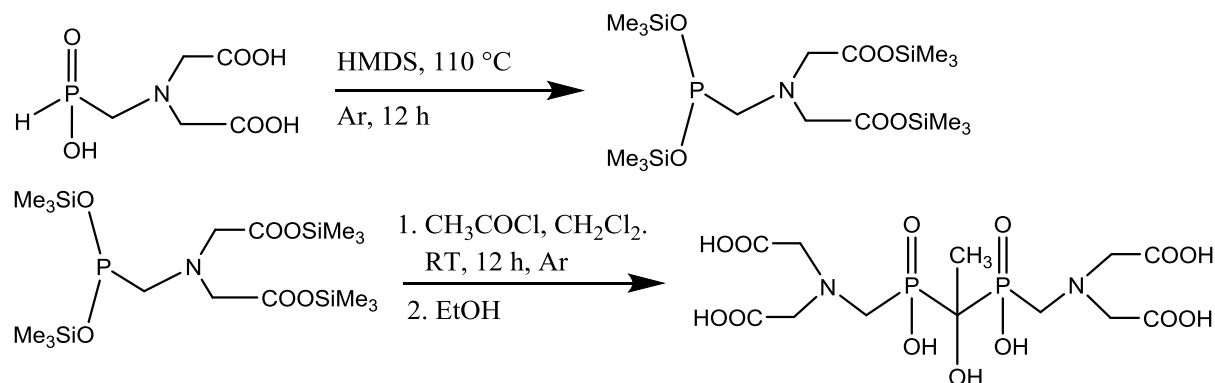
^{13}C { ^1H }: δ 56,1 (d, 1C, $\text{P}-\text{CH}_2$, $^1J_{\text{CP}} = 105,7$ Hz), δ 60,4 (d, 2C, CH_2-COOH , $^3J_{\text{CP}} = 6,0$ Hz), δ 179,9 (s, 2C, CH_2-COOH)

^{31}P : δ 23,9 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 516$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 12,0$ Hz)

MS (ESI): (–) 210,0 ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$, vypočteno 210,1; 421,2 ($2\text{M}-\text{H}^+$) $^-$, vypočteno 421,2.

(+) 212,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$, vypočteno 212,1; 234,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$, vypočteno 234,1.

Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethyl]fosfinová



Do trojhrdlé baňky o objemu 500 ml s vloženým magnetickým míchadlem umístěné v olejové lázni bylo nasypáno 5,76 g (27,3 mmol) kyseliny *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové. Na boční vývod baňky byl nasazen kohout s napojeným přívodem argonu. Druhý boční vývod baňky byl uzavřen zátkou. Na prostřední vývod byl umístěn refluxní chladič napojený na přívod vody. Na vývod chladiče byl nasazen kohout připojený na membránovou vývěvu.

Následně byla aparatura sekurována (aparatura byla evakuována a následně naplněna argonem, tento proces byl 3x opakován). Poté byl výrazně zvýšen průtok argonu, přívod vedoucí k membránové vývěvě byl odpojen a odvod kohoutu byl zakončen bublačkou, zátku ve vývodu baňky byla vyměněna za septum. Stále za zvýšeného proudu argonu byl vyjmut kohout napojený na vývod chladiče, místo něj byla napojena zábrusová nálevka a co nejrychleji bylo přes chladič v protiproudu argonu nalito do baňky 100 ml (0,483 mol) hexamethyldisilazanu. Následně byla nálevka vyměněna za kohout napojený na bublačku a proud argonu byl snížen na přibližně 3 bubliny za 5 vteřin. Reakční směs byla zahřívána za míchání přes noc na teplotu 110 °C, při teplotě přibližně 80 °C došlo k rozpuštění fosfinové kyseliny a vzniku mírně zakaleného roztoku.

Druhý den byla baňka vyjmuta z olejové lázně a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Do baňky bylo přidáno injekční stříkačkou 200 ml suchého CH_2Cl_2 přes septum. Přes septum z injekční stříkačky byl dále postupně po kapkách přidán roztok 1,13 g CH_3COCl (14,4 mmol) v 20 ml suchého CH_2Cl_2 a reakční směs byla ponechána za laboratorní teploty, míchání a mírného proudu argonu přes noc.

Další den bylo do kádinky o objemu 1 l opatřené velkým míchadlem nalito 500 ml EtOH. Do reakční směsi byla skrz septum zavedena kanula, jež byla druhým koncem ponořena v míchaném roztoku EtOH v kádince. Uzavřením kohoutu vedoucím k bublačce

a zvýšením tlaku přiváděného argonu bylo dosaženo postupného převedení reakční směsi do kádinky s EtOH. Produkt se vysrážel ve formě naoranžovělé sraženiny.

Sraženina byla odfiltrována na fritě S4. Pevná fáze byla poté rozpuštěna v malém množství vody a zbavena části nečistot sloupcovou chromatografií na aniontovém iontoměniči (DOWEX 1x2, OH⁻ cyklus, objem kolony cca 300 ml). Po nanesení reakční směsi na iontoměnič byl iontoměnič promýván vodou až do neutrálního pH vytékajícího roztoku. Následně byla použita gradientová eluce, kdy se složení mobilní fáze měnilo po 600 ml. Nejdříve byl použit 10% roztok CH₃COOH ve vodě, pak 50% roztok CH₃COOH ve vodě a předčištěná směs byla uvolněna roztokem koncentrované HCl s vodou v poměru 1:1. Dále bylo přistoupeno k sloupcové chromatografii na silikagelu. Předčištěná směs byla rozpuštěna v koncentrovaném NH₄OH a co největším množstvím MeOH tak, aby nedošlo k jejímu vysrážení. Vzniklý roztok byl nanesen na chromatografickou kolonu a produkt znečištěný malým množstvím fosfonátu, jež pravděpodobně vzniká oxidací fosfinové kyseliny, byl eluován směsí THF:MeOH:NH₄OH 1:12:5. Produkt byl pak dočištěn chromatografií na silikagelu s eluční směsí *i*-PrOH:MeOH:NH₄OH 1:2:5. Izolovaný produkt ve formě pevného odparku byl pak rozpuštěn v co nejmenším množství vody, nanesen na aniontový iontoměnič (DOWEX 1x2, OH⁻ cyklus, objem kolony cca 200 ml) a promýván vodou až do neutrálního pH vytékajícího roztoku. Produkt ve formě hydrochloridu byl eluován roztokem koncentrované HCl s vodou v poměru 1:1. Po odpaření veškerého elučního roztoku a dvojnásobném rozpuštění ve vodě a odpaření dosucha byl získán produkt jako mírně nažloutlý prášek.

Výtěžek syntézy činil 1,64 g, což je 26 %.

Charakterizace:

NMR ¹H (D₂O, pD = 0) δ 1,59 (t, 3H, C-CH₃, ³J_{PH} = 15,0 Hz), δ 2,20 (s, 1H, C-OH), δ 3,64 (m, 4H, P-CH₂), δ 4,39 (m, 8H, CH₂-COOH).

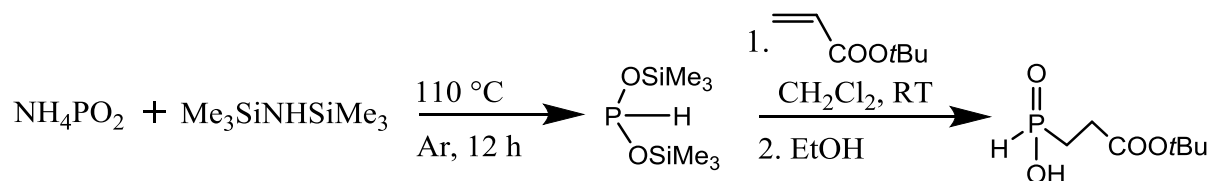
¹³C {¹H} (DMSO): δ 17,88 (s, 1C, C-CH₃), δ 50,0 (m, 2C, P-CH₂), δ 55,08 (s, 4C, CH₂-COOH), δ 74,13 (t, 1C, C-CH₃, ¹J_{PC} = 102,5 Hz), δ 168,76 (s, 4C, CH₂-COOH)

³¹P (DMSO) δ 33,09 (s)

MS (ESI): (-) 463,4 (M-H⁺)⁻, vypočteno 463,3

(+) 465,6 (M+H⁺)⁺, vypočteno 465,3; 487,6 (M+Na⁺)⁺, vypočteno 487,3; 503,6 (M+K⁺)⁺, vypočteno 503,4.

***t*-Bu ester kyseliny karboxyethylfosfinové**



Do trojhrdlé baňky o objemu 500 ml s vloženým magnetickým míchadlem umístěné v olejové lázni bylo nasypáno 10 g (0,12 mol) $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_2$. Na boční vývod baňky byl nasazen kohout s napojeným přívodem argonu. Druhý boční vývod baňky byl uzavřen zátkou. Na prostřední vývod byl umístěn refluxní chladič napojený na přívod vody. Na vývod chladiče byl nasazen kohout připojený na membránovou vývěvu.

Následně byla aparatura sekurována (aparatura byla evakuována a následně naplněna argonem, tento proces byl 3x opakován). Poté byl výrazně zvýšen průtok argonu, přívod vedoucí k membránové vývěvě byl odpojen a odvod kohoutu byl zakončen bublačkou, zátku ve vývodu baňky byla vyměněna za septum. Stále za zvýšeného proudu argonu byl vyjmut kohout napojený na vývod chladiče, místo něj byla napojena zábrusová nálevka a co nejrychleji bylo přes chladič v protiproudu argonu nalito do baňky 60 ml (0,290 mol) hexamethyldisilazanu. Následně byla nálevka vyměněna za kohout napojený na bublačku a proud argonu byl snížen na přibližně 3 bubliny za 5 vteřin. Reakční směs byla zahřívána za míchání přes noc na teplotu 110 °C, při teplotě přibližně 80 °C došlo k vývoji značného množství amoniaku, jenž zvýšil průtok plynu bublačkou.

Druhý den byla aparatura vyjmuta z lázně a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. K bíle zakalenému roztoku reakční směsi bylo pak přes septum přidáno 100 ml suchého CH_2Cl_2 . Za stálého míchání byl přes septum přidán roztok 7 g *t*-Bu akrylátu (54,7 mmol) ve 40 ml suchého CH_2Cl_2 . Reakční směs byla při laboratorní teplotě ponechána míchat přes noc pod mírným proudem argonu.

Další den bylo do kádinky o objemu 1 l opatřené velkým míchadlem nalito 500 ml EtOH. Do reakční směsi byla skrz septum zavedena kanila, jež byla druhým koncem ponořena v roztoku EtOH v kádince. Uzavřením kohoutu vedoucím k bublačce a zvýšením tlaku přiváděného argonu bylo dosaženo postupného převedení reakční směsi do kádinky s EtOH. Vzniklý lehce zakalený roztok byl odpařen dosucha. Odparek byl rozpuštěn ve směsi 100 ml 1% HCl a 100 ml CHCl_3 . Vzniklá směs byla přelita do dělicí nálevky, chloroformová fáze byla oddělena, vodná fáze byla promyta ještě dvakrát 100 ml CHCl_3 . Organické frakce byly spojeny. Do vzniklého roztoku bylo přidáno několik lžiček bezvodého Na_2SO_4 a malé

množství aktivního uhlí. Suspenze byla přefiltrována fritou S4. Filtrát byl odpařen na rotační odparce. Byl získán produkt ve formě nažloutlého oleje.

Výtěžek reakce činil 7,1 g; tj. 67 %.

Charakterizace:

NMR ^1H (DMSO) δ 1,44 (s, 9H, C-CH₃), δ 1,83 (m, 2H, P-CH₂), δ 2,44 (m, 2H, CH₂-CH₂), δ 7,02 (d, 1H, P-H, $^1J_{\text{PH}} = 531$ Hz)

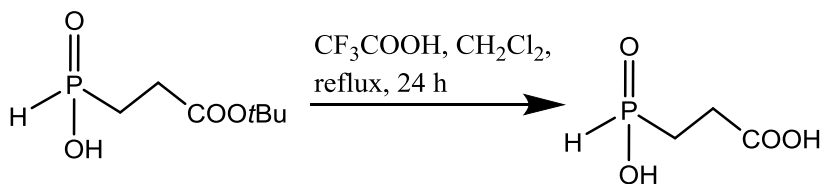
^{13}C { ^1H } (CDCl₃) δ 24,79 (d, 1C, P-CH₂, $^1J_{\text{PC}} = 95,1$ Hz), δ 27,29 (s, 1C, CH₂-COOH), δ 28,16 (s, 3C, C-CH₃), δ 81,55 (s, 1C, C-CH₃), δ 171,31 (s, 1C, CH₂-COOC)

^{31}P δ 28,46 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 531$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 15,8$ Hz)

MS (ESI): (-) 137,0 (M-(CH₃)₃COH)⁻, vypočteno 137,0; 193,0 (M-H⁺)⁻, vypočteno 193,2; 385,9 (2M-H⁺)⁻, vypočteno 387,4.

(+) 388,3 (2M+H⁺)⁺, vypočteno 389,3.

Kyselina karboxyethylfosfinová



1,5 g *t*-Bu esteru kyseliny karboxyethylfosfinové (7,7 mmol) bylo převedeno do baňky o objemu 100 ml umístěné v olejové lázni a opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem napojeným na přívod vody. Za stálého míchání byl olej rozpuštěn v 20 ml 99% CF_3COOH . Do reakční směsi bylo ještě přidáno 20 ml CH_2Cl_2 . Směs byla zahřáta k teplotě varu CH_2Cl_2 a ponechána refluxovat přes noc.

Druhý den byla reakční směs odpařena do vzniku bezbarvého oleje a pak několikrát odpařena s vodou. Byla získána karboxyethylfosfinová kyselina jako bezbarvý olej.

Výtěžek reakce činil 1 g, což je 94 %. Ztráty vznikly pravděpodobně během odpařování zbytkového množství CF_3COOH .

Charakterizace:

NMR (DMSO) ^1H δ 1,85 (m, 2H, $\text{P}-\text{CH}_2$), δ 2,46 (m, 2H, CH_2-COOH), δ 7,02 (d, 1H, $\text{P}-\text{H}$, $^1J_{\text{PH}} = 534$ Hz)

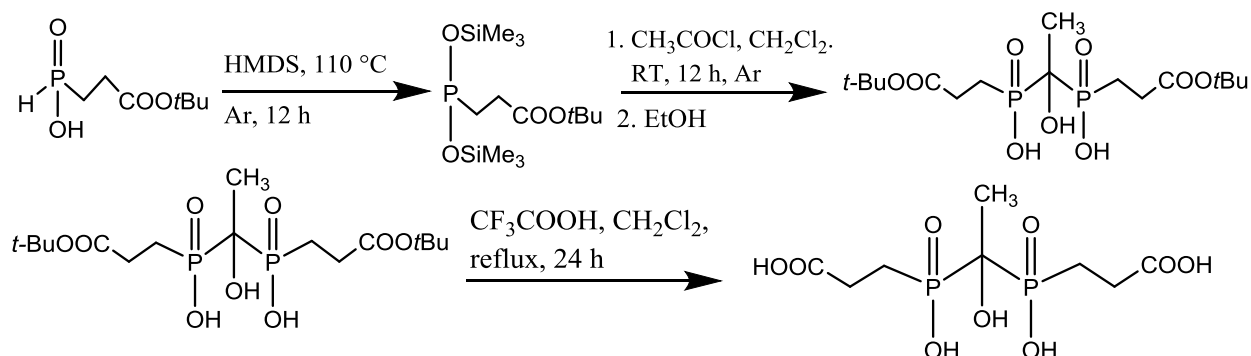
^{31}P δ 30,38 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 534$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 14,6$ Hz)

MS (ESI): (–) 136,9 ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$, vypočteno 137,0

(+) 121,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$) $^+$, vypočteno 121,1; 139,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$; vypočteno 139,1;

161,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$; vypočteno 161,1; 298,0 ($2\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$; vypočteno 299,1;

Kyselina 1-hydroxy-ethan-1, 1-bis(karboxyethyl)fosfinová



Do trojhrdlé baňky o objemu 500 ml s vloženým magnetickým míchadlem umístěné v olejové lázni bylo pasteurovou pipetou převedeno 5,36 g (27,3 mmol) *t*-Bu esteru (karboxyethyl)fosfinové kyseliny. Na boční vývod baňky byl nasazen kohout s napojeným přívodem argonu. Druhý boční vývod baňky byl uzavřen zátkou. Na prostřední vývod byl umístěn refluxní chladič napojený na přívod vody. Na vývod chladiče byl nasazen kohout připojený na membránovou vývěvu.

Následně byla aparatura sekurována (aparatura byla evakuována a následně naplněna argonem, tento proces byl 3x opakován). Poté byl výrazně zvýšen průtok argonu, přívod vedoucí k membránové vývěvě byl odpojen a odvod kohoutu byl zakončen bublačkou, zátku ve vývodu baňky byla vyměněna za septum. Stále za zvýšeného proudu argonu byl vyjmut kohout napojený na vývod chladiče, místo něj byla napojena zábrusová nálevka a co nejrychleji bylo přes chladič v protiproudu argonu nalito do baňky 100 ml (0,483 mol) hexamethyldisilazanu. Následně byla nálevka vyměněna za kohout napojený na bublačku a proud argonu byl snížen na přibližně 3 bubliny za 5 vteřin. Reakční směs byla zahřívána za míchání přes noc na teplotu 110 °C, při teplotě přibližně 80 °C došlo ke vzniku mírně zakaleného roztoku.

Druhý den byla baňka vyjmuta z olejové lázně a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Do baňky bylo přidáno přes septum injekční stříkačkou 200 ml suchého CH₂Cl₂. Přes septum z injekční stříkačky byl také postupně po kapkách přidán roztok CH₃COCl (1,13 g; 14,4 mmol) v 20 ml suchého CH₂Cl₂ a reakční směs byla ponechána za laboratorní teploty, míchání a mírného proudu argonu přes noc.

Další den bylo do kádinky o objemu 1 l opatřené velkým míchadlem nalito 500 ml EtOH. Do reakční směsi byla skrz septum zavedena kanila, jež byla druhým koncem ponořena v míchaném roztoku EtOH v kádince. Uzavřením kohoutu vedoucím k bublačce

a zvýšením tlaku přiváděného argonu bylo dosaženo postupného převedení reakční směsi do kádinky s EtOH. Produkt se vysrážel ve formě bílé sraženiny.

Sraženina byla odfiltrována na fritě S4. Pevná fáze byla poté převedena do baňky o objemu 250 ml umístěné v olejové lázni a opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem napojeným na přívod vody. Za stálého míchání byla pevná látka rozpuštěna v přibližně 50 ml 99% CF₃COOH. Do reakční směsi bylo dále přidáno cca 50 ml CH₂Cl₂. Směs byla zahřáta k teplotě varu CH₂Cl₂ a ponechána refluxovat přes noc.

Druhý den byla reakční směs odpařena do vzniku bezbarvého oleje a pak několikrát odpařena s vodou. Produkt byl poté zbaven stop amoniaku. Produkt byl rozpuštěn v co nejmenším množství vody, nanesen na aniontový iontoměnič (DOWEX 1x2, OH⁻ cyklus, objem kolony cca 200 ml) a promýván vodou až do neutrálního pH vytékajícího roztoku. Produkt byl eluován roztokem koncentrované HCl s vodou v poměru 1:1. Po několikanásobném odpaření s vodou byl získán produkt jako bílá sklovitá pevná látka. Výtěžek syntézy činil 38 %.

Charakterizace:

NMR (D₂O, pD = 1) ¹H δ 1,57 (t, 3H, C-CH₃, ³J_{PH} = 12 Hz), δ 2,22 (m, 4H, P-CH₂), δ 2,64 (m, 4H, CH₂-COOH)

¹³C δ 17,27 (s, 1C, C-CH₃), δ 20,83 (d, 2C, P-CH₂, ¹J_{PC} = 93,6 Hz), δ 26,12 (s, 2C, CH₂-COOH), δ 72,65 (t, 1C, C-CH₃, ¹J_{PC} = 101,1 Hz), δ 176,67 (s, 2C, CH₂-COOH)

³¹P (D₂O, pD = 1) δ 47,76 (s)

MS (ESI): (-) 315,7 (M-H⁺)⁻, vypočteno 317,1; 656,7 (2M+Na⁺-2H⁺)⁻, vypočteno 657,3.
(+) 318,2 (M+H⁺)⁺, vypočteno 319,2; 340,1 (M+Na⁺)⁺, vypočteno 241,1.

Výsledky a diskuze

Syntéza

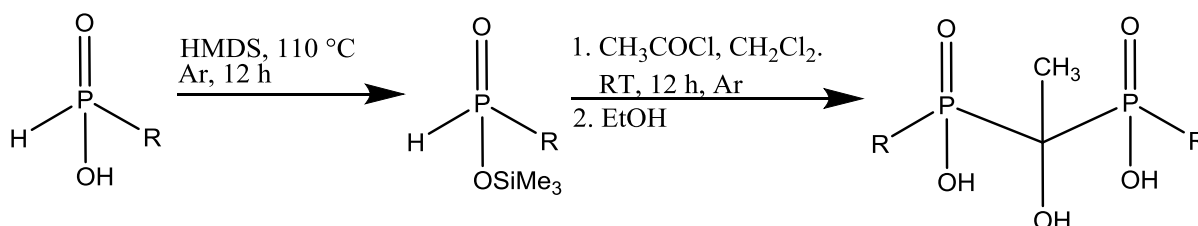


Schéma 1: Užitý postup syntézy bisfosfinových kyselin

Pro syntézu bisfosfinových kyselin byl využit postup^[18, 19], viz. **Schéma 1**, využívající reakci reaktivního silylesteru fosfinové kyseliny s chloridem karboxylové kyseliny. Silylester fosfinové kyseliny je připraven reakcí fosfinové kyseliny s hexamethyldisilazanem. Obě reakce jsou prováděny v suchém aprotickém rozpouštědle a inertoní atmosféře z důvodu zamezení deesterifikace a oxidace vzdušným kyslíkem. Pro dosažení maximální konverze při prvním kroku syntézy (esterifikaci) je reakční směs zahřívána na 100 – 110 °C (nesmí být překročena teplota 120 °C, která je teplotou varu hexamethyldisilazanu, HMDS). Druhý krok reakce je již prováděn za laboratorní teploty. Doby obou reakcí dosahují přibližně 12 h pro další zvýšení konverze. Konečná hydrolyza je prováděna pomalým převedením reakční směsi do velkého přebytku EtOH z důvodu zajištění kompletní deesterifikace a dostatečného odvodu tepla, hydrolyza je silně exotermická.

Syntéza kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[N,N-bis(karboxymethyl)aminomethyl]fosfinové

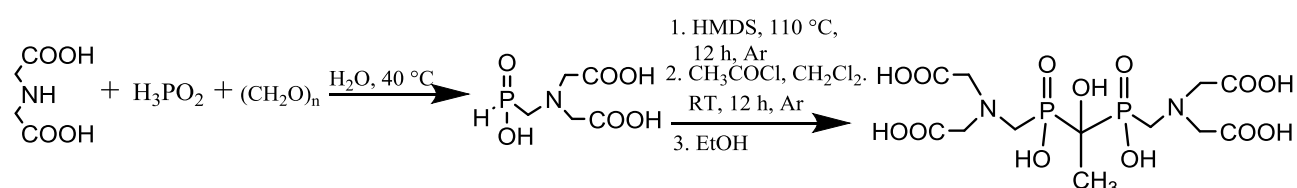


Schéma 2: Syntéza kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[N,N-bis(karboxymethyl)aminomethyl]fosfinové]

Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová] byla připravena dvoukrokovou syntézou z kyseliny fosforné dle **Schématu 2**. Kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová byla připravena dříve publikovanou^[24] reakcí Mannichovského typu kyseliny fosforné s formaldehydem a kyselinou iminodiotovou. Reakce je prováděna za zvýšené teploty v mírně okyseleném roztoku. Oproti původnímu postupu byla reakční doba prodloužena z 12 hodin na 3 dny z důvodu zvýšení konverze reaktantů na produkt. Produkt je v reakční směsi nerozpustný, z reakční směsi je izolován filtrací a následně rekrystalován z mírně okyselené horké vody. Rekrystalizaci je možné jednou opakovat. Při každém zahřívání produktu je třeba udržovat teplotu pod 70 °C, při které dochází k oxidaci produktu.

Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová] byla připravena dle obecného postupu zmíněného výše (viz. **Schéma 1**) pomocí tvorby reaktivního silylesteru.

Po čištění chromatografickými metodami na silikagelu a iontové výměně na silném aniontovém iontoměniči byl získán produkt jako nažloutlý prášek, ve formě hydrochloridu.

Výtěžek syntézy činil 26 % z důvodu ztrát při mnohačetném čištění produktu.

Syntéza kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové

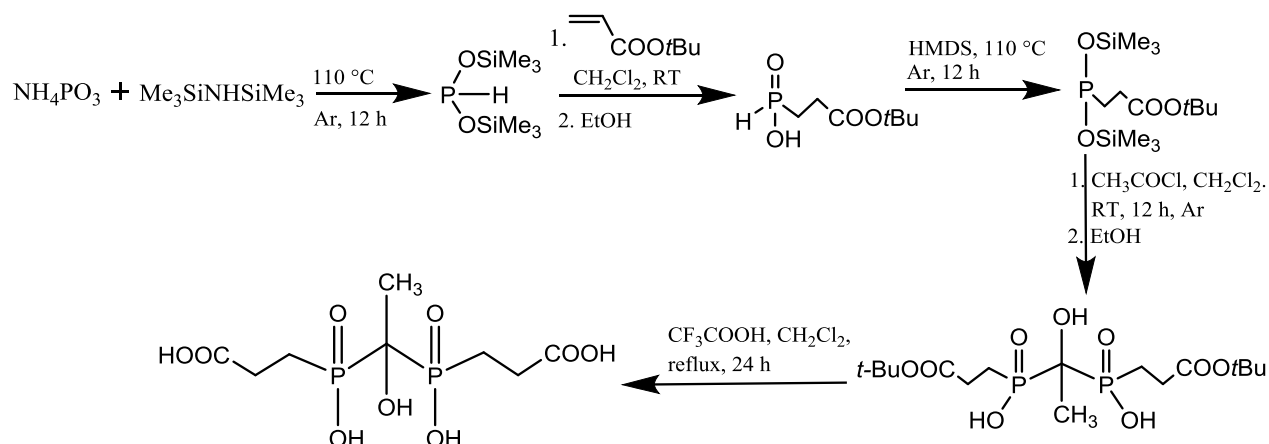


Schéma 3: Syntéza kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové

Kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinová byla připravena vícekrokovou syntézou dle **Schématu 3**. V prvním kroku je připraven bis(trimethylsilyloxy)fosfin reakcí fosforanu amonného s hexamethyldisilazanem. Pro dosažení maximální konverze je reakce prováděna přes noc za teploty 110 °C v inertní atmosféře. V dalším kroku je fosfin alkylován pomocí *t*-Bu akrylátu a následně hydrolyzován

převedením reakční směsi do přebytku EtOH. Převod reakční směsi je nutné provádět pomalu, protože hydrolýza je vysoce exotermická.

t-Bu ester kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové byl připraven dle obecného postupu zmíněného výše pomocí tvorby reaktivního silylesteru (viz. **Schéma 1**), přičemž z EtOH se sráží čistý produkt. Po odfiltrování reakční směsi jsou v posledním reakčním kroku eliminovány *t*-Bu esterové chránicí skupiny pomocí směsi CF₃COOH a CH₂Cl₂ v poměru 1:1.

Výtěžek přípravy činí 38 %. Tento nižší výtěžek je kompenzován srážením čistého *t*-Bu esteru kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové z reakční směsi. V této reakční směsi zůstávají rozpuštěné vedlejší produkty reakce, které mohou zahrnovat částečně nebo úplně hydrolyzovanou bisfosfinovou kyselinu, příp. její ethylester, jenž vzniká reakcí s EtOH.

NMR spektra

Měřená NMR spektra fosfinových a bisfosfinových kyselin vykazují několik shodných trendů. Při měření vzorků obsahujících monosubstituované fosfinové kyseliny lze v oblasti okolo $\delta = 7$ ppm ^1H spektra pozorovat signál dubletu P–H vazby o $^1J_{\text{PH}} \approx 520$ Hz. Stejně tak na ^{31}P spektru je naměřen dublet při $\delta = 20 - 30$ ppm. Uvnitř tohoto dubletu se může objevit ještě nebinomický triplet, jenž vzniká záměnou vodíkového atomu P–H vazby za atom deuteria.

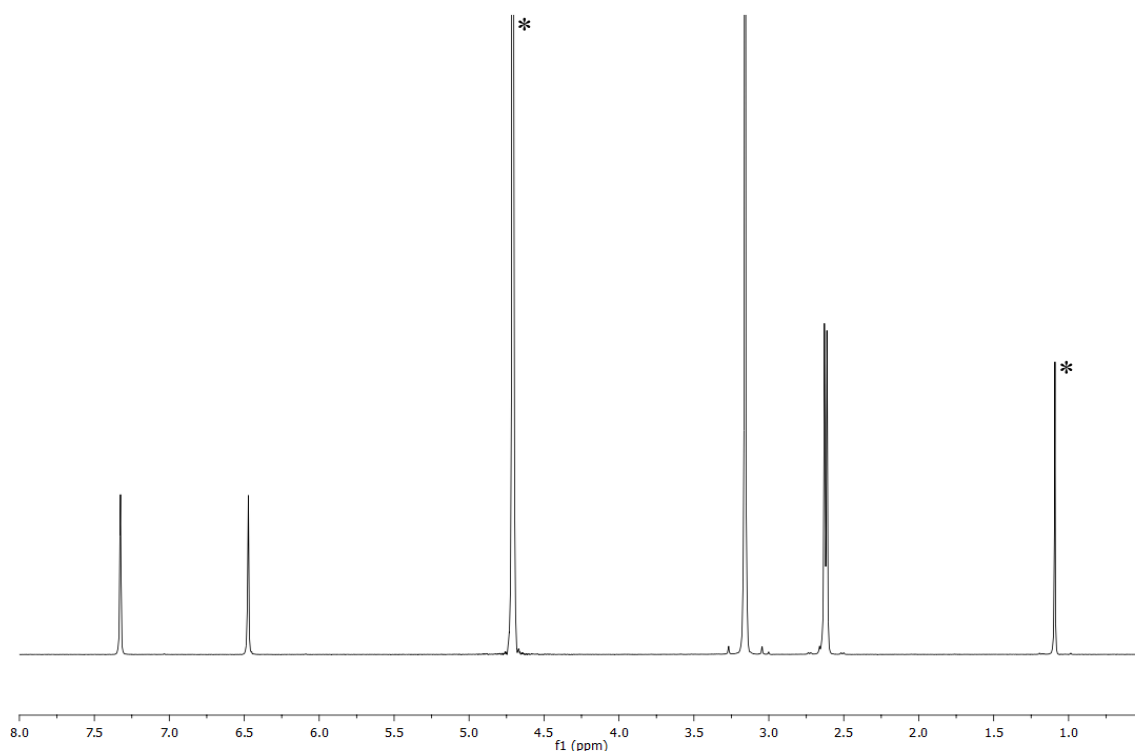
Naopak bisfosfinové kyseliny na ^{31}P spektru vykazují jen singletový signál z důvodu nahrazení P–H vazby P–C vazbou. Spektra připravených bisfosfinových kyselin mají další shodné znaky. Při měření ^1H spektra se v oblasti $\delta \approx 1.5$ ppm objevuje triplet signálu vodíkových atomů vázaných v methylové skupině, která je vázaná na můstkovém atomu uhlíku mezi dvěma atomy fosforu, jejichž vlivem právě ke štěpení dochází. Triplet má $^3J_{\text{PH}} \approx 15$ Hz, což je v souladu s pravidlem $^1J_{\text{PA}} > ^2J_{\text{PA}} \approx ^3J_{\text{PA}}$, kde „A“ značí libovolný další atom. Ve ^{13}C spektru se vyskytuje triplet signálu můstkového atomu uhlíku mezi atomy fosforu, $^1J_{\text{PC}} \approx 100$ Hz.

Methylenové skupiny vyskytující se v molekulách kyseliny karboxyethylfosfinové a kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové vytvářejí v ^1H spektru multipletové signály při posunu $\delta \approx 2.0$ a 2.5 ppm, přičemž multiplet o nižším posunu má každou ze svých linií dále štěpenou na dublet, jedná se tedy o methylenovou skupinu vázanou v sousedství atomu fosforu.

Signály rozpouštědel nebo referencí jsou ve spektrech označena „*“.

NMR spektra kyseliny *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové

¹H spektrum:

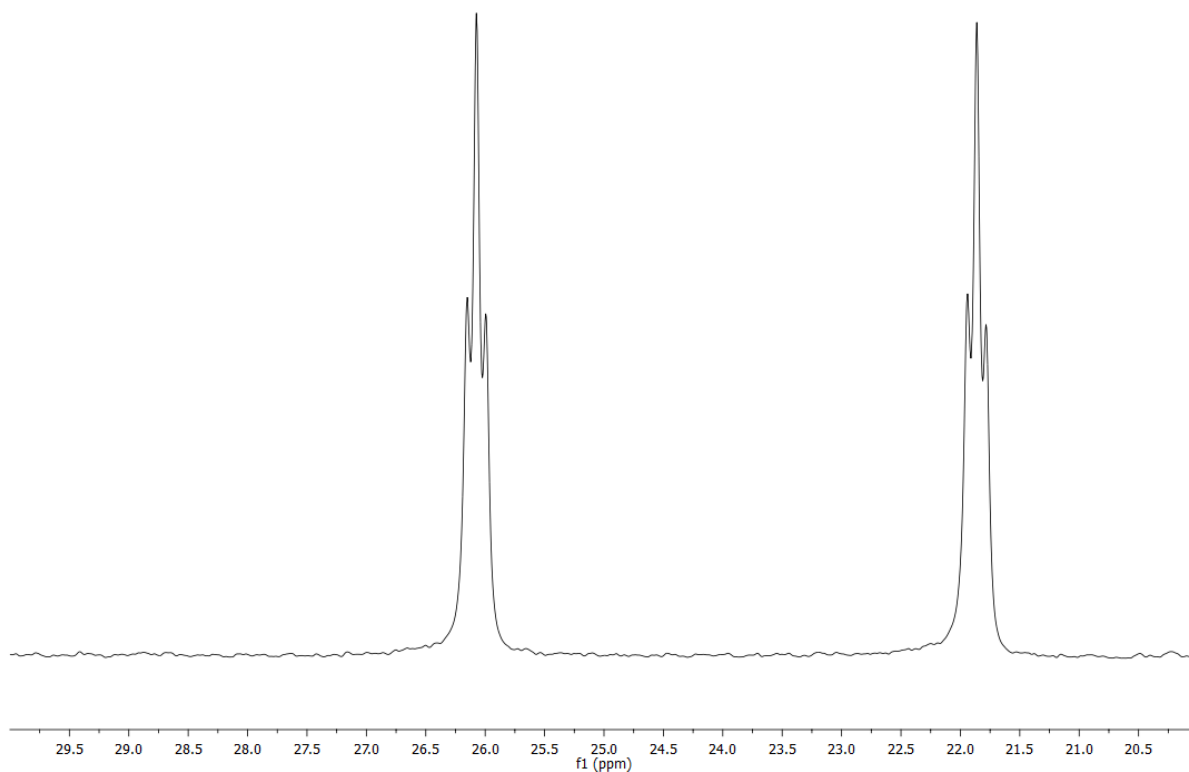


Obr. 27: ¹H spektrum kyseliny *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové

Měření bylo prováděno v D₂O s přidavkem NaOH pro rozpuštění vzorku.

Při $\delta \approx 7$ ppm lze pozorovat dublet, který je důkazem přítomnosti sloučeniny obsahující P–H vazbu. Následuje singlet pro methylenové skupiny vázané ke karboxylu a nakonec je zobrazen dublet o $^2J_{\text{PH}} = 12$ Hz, který náleží atomům vodíku, jenž jsou vázané v methylenové skupině tvořící můstek mezi atomem fosforu a dusíku. Štěpení signálu je způsobeno blízkým atomem fosforu.

^{31}P spektrum:

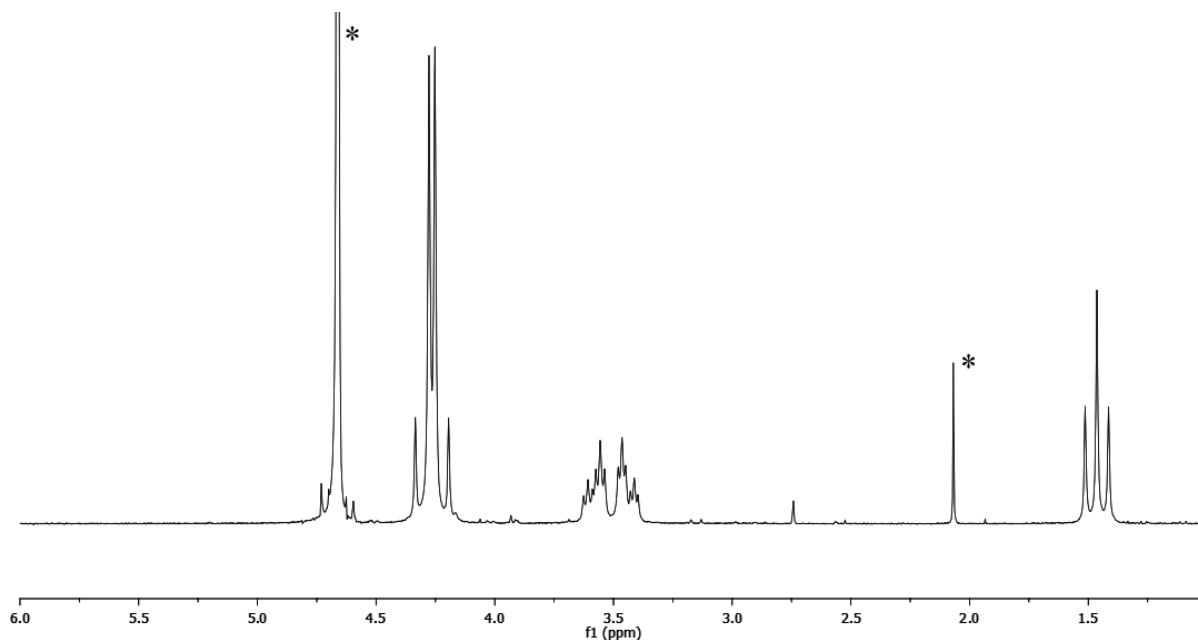


Obr. 28: ^{31}P spektrum kyseliny *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfínové

V ^{31}P spektru lze rozeznat dublet tripletů. Vznik dubletového štěpení signálu je způsoben přítomností P–H vazby v molekule, štěpení každé linie dubletu na triplet pak vzniká interakcí fosforového atomu a atomů vodíku vázaných v methylenové skupině tvořících můstek mezi atomem fosforu a dusíku. Interakční konstanta $^2J_{\text{PH}}$ (triplet) je mnohem menší než $^1J_{\text{PH}}$ (dublet), protože interakce projevující se vznikem tripletu probíhá přes 2 vazby.

NMR spektra kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové]

¹H spektrum:

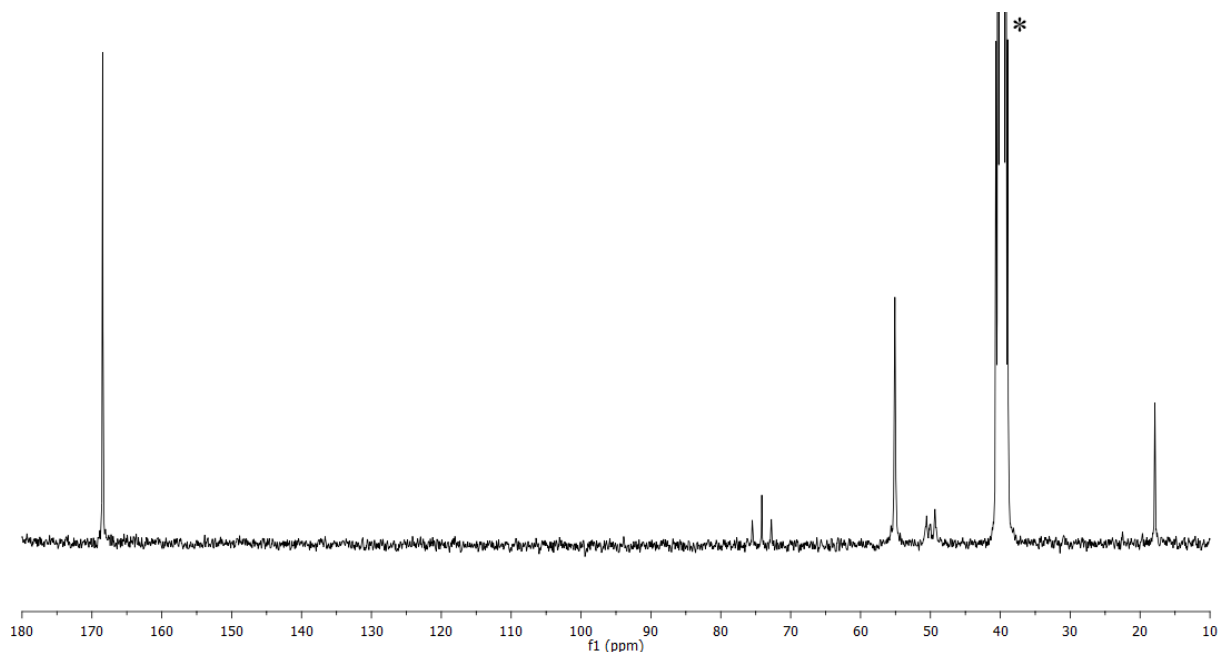


Obr. 29: ¹H spektrum kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové]

Měření bylo prováděno v D₂O o pD = 0 vytvořené přidavkem HCl do vzorku. Jen za těchto podmínek bylo možné pozorovat veškeré štěpení všech signálů, protože došlo k úplné protonizaci. Při použití jiných rozpouštědel nebylo možné rozeznat jemná štěpení. Ve spektru lze vidět triplet charakteristický pro methylovou skupinu vázanou na můstkovém atomu uhlíku při $\delta = 1.59$ ppm. Následující multiplet je signálem vodíkových atomů vázaných na atomech uhlíků tvořících můstek mezi atomy fosforu a dusíku. Z důvodu existence tzv. prochirálního centra, jenž je důsledkem nesymetrie molekuly na atomu uhlíku tvořícím můstek mezi atomy fosforu, nejsou atomy vodíku v methylenové skupině vzájemně ekvivalentní a dochází ke štěpení jejich signálů. Pro každý vodíkový atom v methylenové skupině vzniká dublet. Tyto dublety mají velmi nízký rozdíl svých chemických posunů, $\delta_1 = 4.35$ ppm a $\delta_2 = 4.43$ ppm, tedy $\Delta\delta = 0.8$ ppm. Jednotlivé linie každého dubletu mají mezi sebou vzdálenost 0.6 ppm. V důsledku tzv. „Dach efektu“ pak dochází ke vzniku multipletu, který má velmi intenzivní centrální signál, resp. signály, a směrem od středu se intenzita dalších signálů snižuje. Takto vzniklý multiplet lze též identifikovat podle odlišných vzdáleností mezi jednotlivými „píky.“ Například v tomto případě je odlišná vzájemná

vzdálenost dvou centrálních „píků“ a vzdálenost mezi centrálním a okrajovým „píkem“. Dále každý ze signálů je ještě štěpen na triplet interakcí vodíkových atomů s blízkými atomy fosforu. Poslední multiplet je signálem methylenové skupiny spojující karboxylovou skupinu s atomem dusíku. Tento multiplet vzniká stejným způsobem jako předchozí, jen není již štěpen dalšími interakcemi.

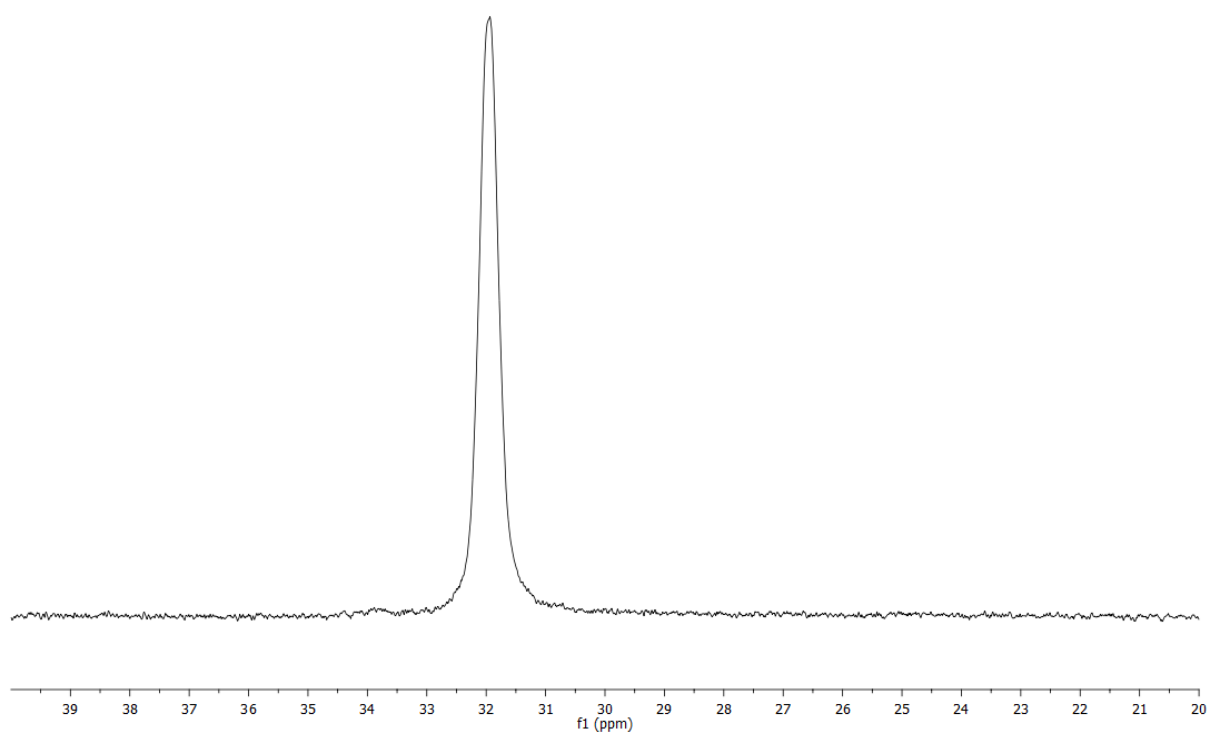
$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ spektrum:



Obr. 30: $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ spektrum kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové]

Spektrum bylo měřeno v DMSO. Ve spektru lze vidět singlet methylové skupiny při $\delta = 17.88$ ppm, špatně viditelný multiplet při $\delta = 50.00$ ppm, náležící uhlíkovým atomům, jenž tvoří můstky mezi atomy fosforu a dusíku, singlet při $\delta = 55.08$ ppm, náležící uhlíkovým atomům methylenových můstků mezi karboxylovými skupinami a atomem dusíku. Následuje triplet o $\delta = 74.13$ ppm, jenž je signálem můstkového atomu uhlíku mezi dvěma atomy fosforu. Právě interakcí uhlíkového atomu s atomy fosforu je tento signál štěpen. Poslední signál při $\delta = 168.76$ náleží čtyřem atomům uhlíku tvořícím karboxylové skupiny.

^{31}P spektrum:

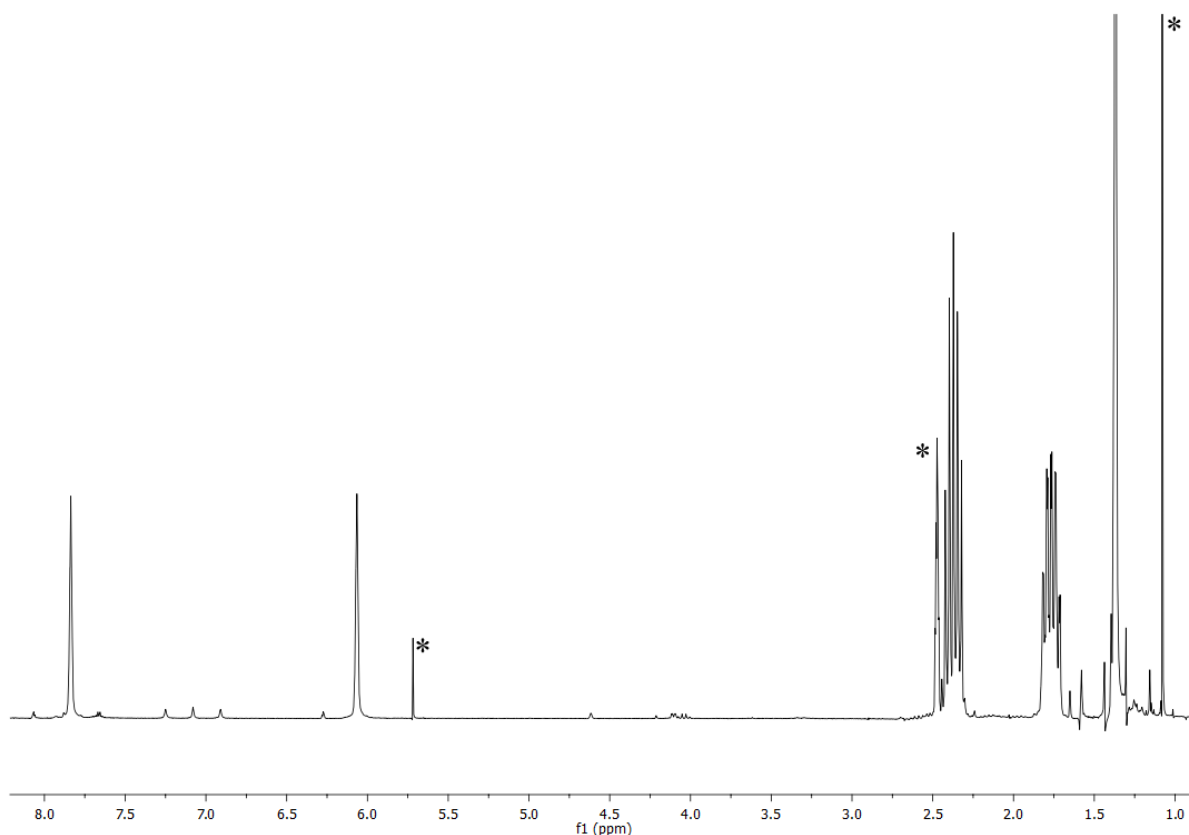


Obr. 31: ^{31}P spektrum kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové]

Singlet při $\delta = 33.09$ ppm signalizuje přítomnost pouze jednoho typu fosforového atomu a nepřítomnost P–H vazby.

NMR spektra *t*-Bu esteru kyseliny (karboxyethyl)fosfinové

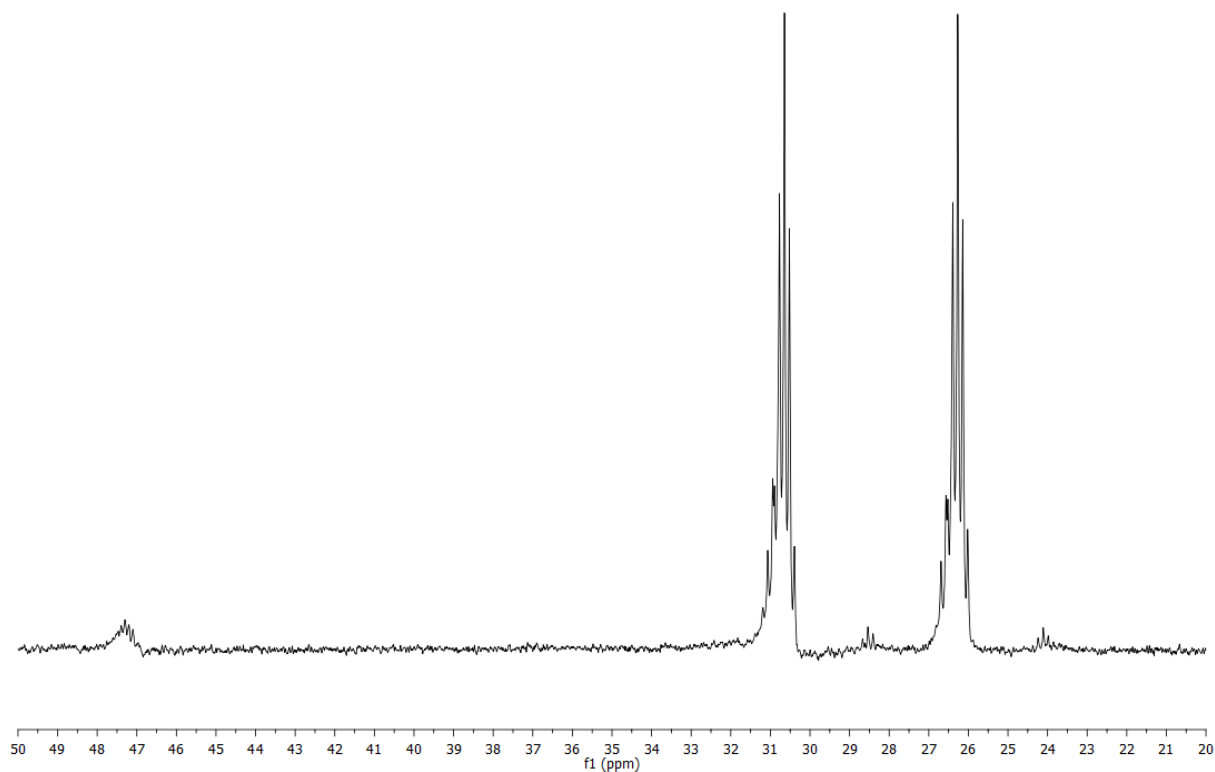
¹H spektrum:



Obr. 32: ¹H spektrum *t*-Bu esteru kyseliny (karboxyethyl)fosfinové

Jako rozpouštědlo pro přípravu vzorku bylo použito DMSO. První signál při $\delta = 1.44$ ppm patří vodíkům vázaným v methylových skupinách *t*-Bu esterové skupiny. Následující multiplety jsou signály vodíkových atomů vázaných v ethylenové skupině. Multiplet při $\delta = 1.83$ ppm má každou linii ze signálu štěpenou na dublet, díky čemuž bylo určeno že se jedná o vodíkové atomy vázané na uhlíkový atom sousedící s atomem fosforu. Dále lze vidět dublet při $\delta = 7.02$ ppm, jenž připadá vodíkovému atomu vázanému v P–H vazbě. Nevýrazné signály v této oblasti indikují přítomnost malého množství hydrolyzované kyseliny (dublet o odlišném absolutním posunu a velmi podobné interakční konstantě). Ostatní nevýrazné signály připadají zanedbatelnému množství nečistot.

^{31}P spektrum:

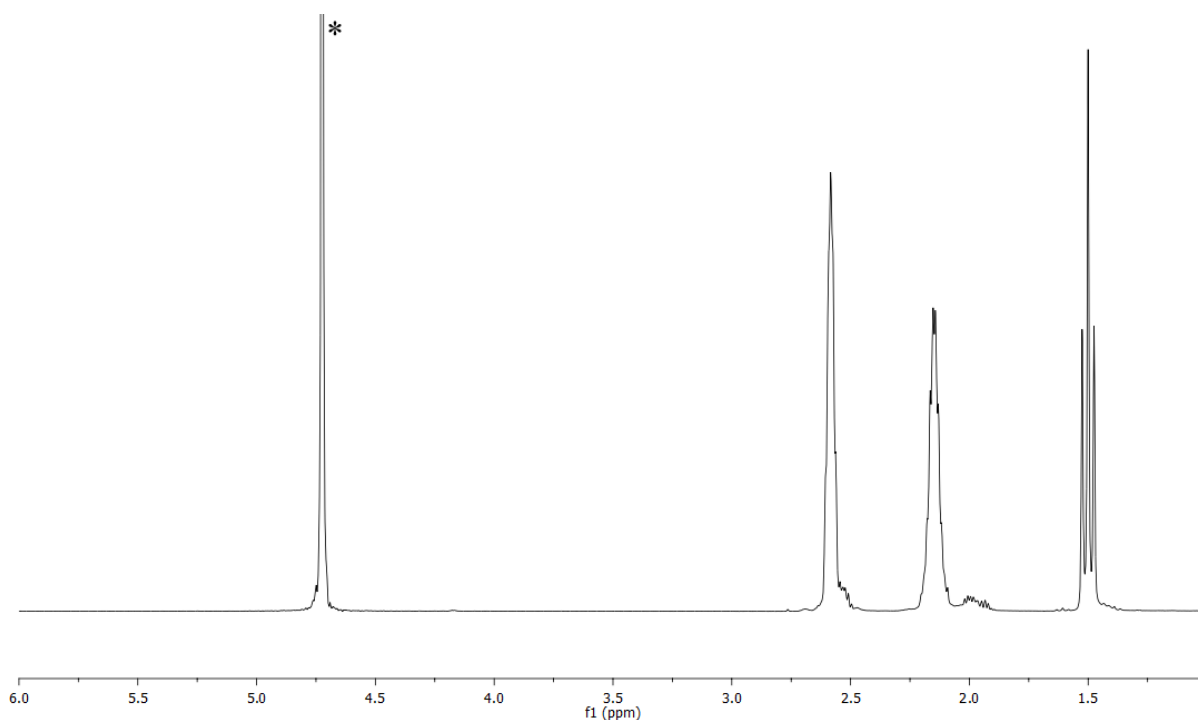


Obr. 33: ^{31}P spektrum *t*-Bu esteru kyseliny (karboxyethyl)fosfinové

Na spektru lze vidět intenzivní dublet multipletů požadovaného *t*-Bu esteru, stejně jako nevýrazný dublet tripletů příslušející hydrolyzované kyselině (karboxyethyl)fosfinové. Poslední signál je signálem disubstituované fosfinové kyseliny.

NMR spektra kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové

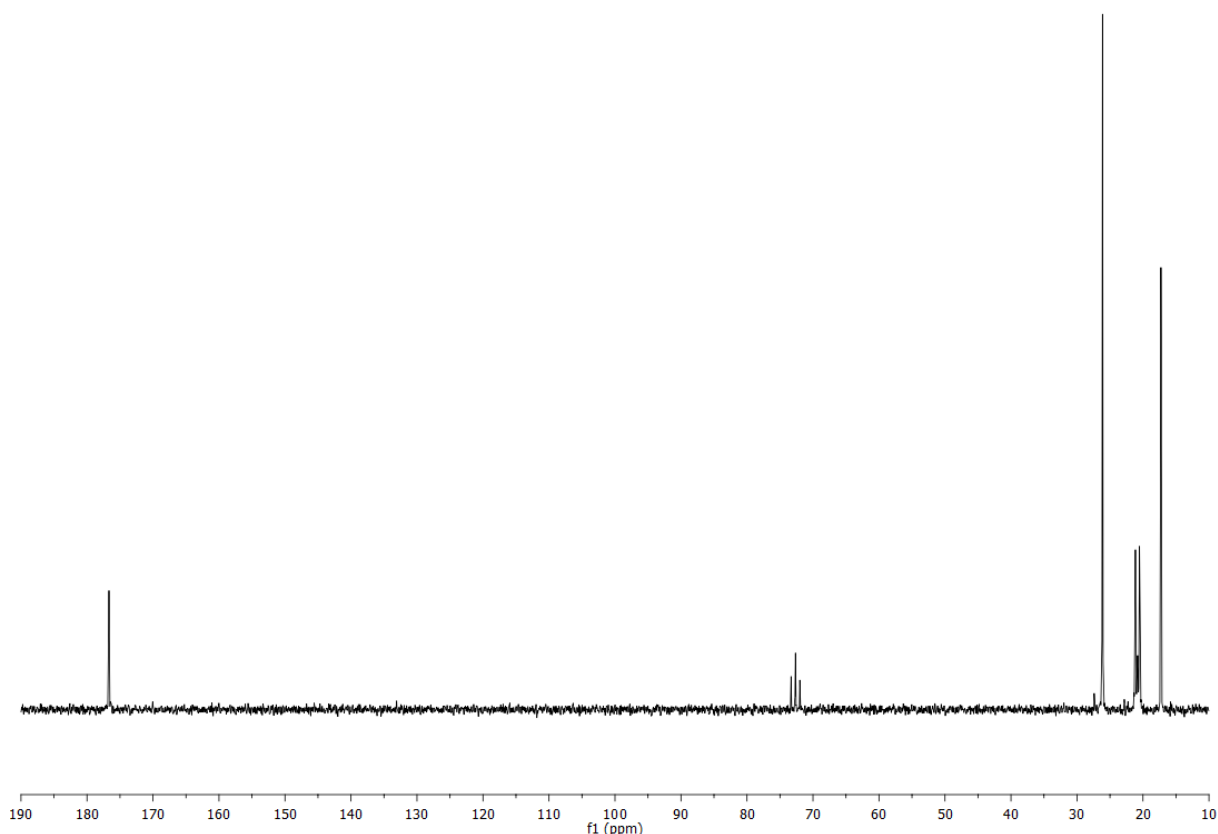
¹H spektrum:



Obr. 34: ¹H spektrum kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové

Spektrum bylo měřeno v D₂O, pD = 1. Ve spektru lze vidět triplet (při $\delta = 1.57$ ppm) vodíkových atomů methylové skupiny vázané na můstkový uhlíkový atom. Štěpení signálu je způsobeno dvěma atomy fosforu. Další signály jsou multiplety vodíkových atomů vázaných v methylenových skupinách, o vzájemně podobném, ale bohužel obtížně rozlišitelném tvaru. Pravděpodobně z důvodu vzniku komplikovaných konformací v roztoku se nepodařilo získat dostatečně rozlišené signály štěpení.

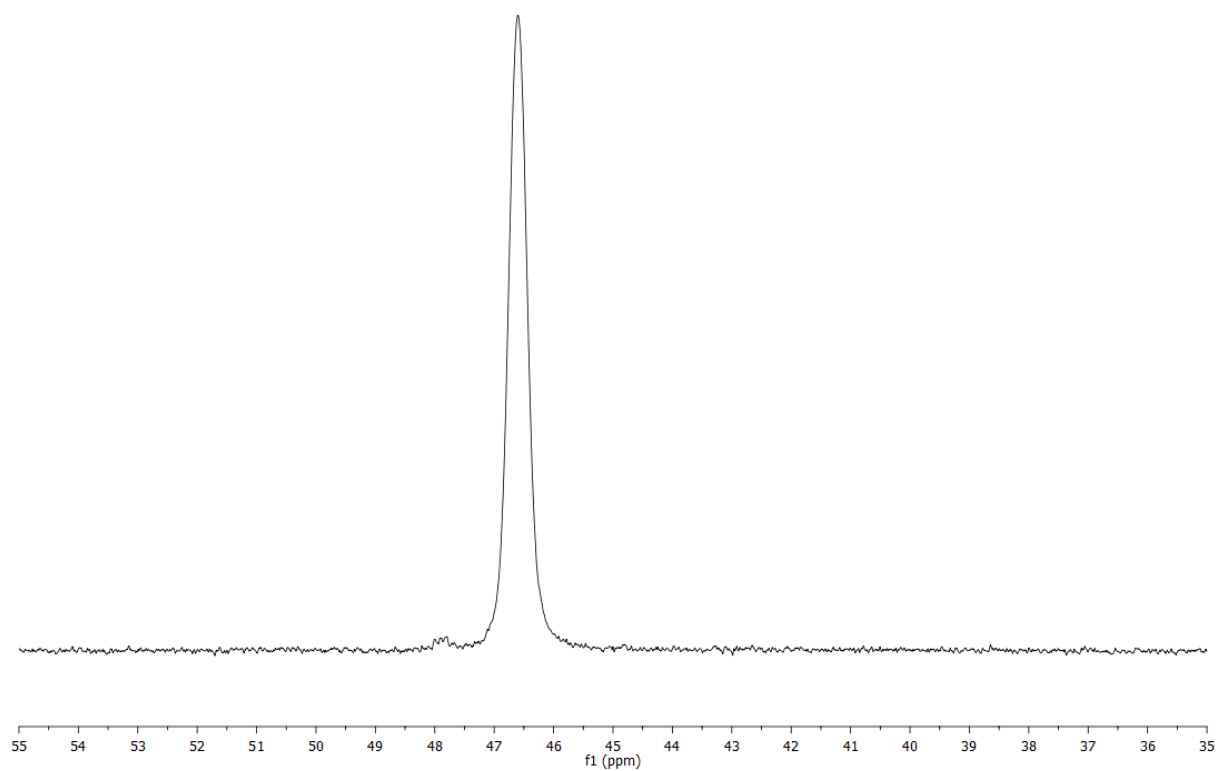
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spektrum:



Obr. 35: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spektrum kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spektrum bylo měřeno v D_2O . Ve spektru lze vidět signál uhlíkového atomu methylové skupiny při $\delta = 17.27$ ppm, poté dublet při $\delta = 20.83$ ppm náležící uhlíkovým atomům, jenž tvoří methylenové skupiny sousedící s atomy fosforu. Právě díky fosforovému atomu v sousedství každé skupiny je signál štěpen na dublet. Následuje singlet při $\delta = 26.12$ ppm odpovídající uhlíkovým atomům druhé methylenové skupiny. Následující triplet při $\delta = 72.65$ ppm je signálem uhlíkového atomu, jenž tvoří můstek mezi dvěma atomy fosforu. Poslední signál při $\delta = 176.67$ ppm svým chemickým posunem odpovídá uhlíkovým atomům tvořícím karboxylové skupiny.

^{31}P spektrum:



Obr. 36: ^{31}P spektrum kyseliny 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinové

Singlet při $\delta = 47.76$ ppm signalizuje přítomnost pouze jednoho typu fosforového atomu a nepřítomnost P–H vazby.

Závěr

V rámci této bakalářské práce byly připraveny již známé fosfinové kyseliny, a to: kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová a kyselina karboxyethylfosfinová, a do této doby dosud nepřipravené bisfosfinové kyseliny: kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis[*N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethyl]fosfinová a kyselina 1-hydroxy-ethan-1,1-bis(karboxyethyl)fosfinová.

Kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová byla připravena reakcí Mannichovského typu. Kyselina karboxyethylfosfinová byla připravena alkylací bis(trimethylsilyloxy)fosfinu. Bisfosfinové kyseliny byly připraveny pomocí reaktivních silylesterů. Látky byly připraveny ve středních až dobrých výtěžcích. Všechny látky byly charakterizovány pomocí NMR a hmotnostní spektrometrie.

Seznam použité literatury

- 1 Greenwood, N. N., Earnshaw A.: Chemie prvků, Informatorium 1993
- 2 Procházková, S.: Diplomová práce, Karolinum 2012
- 3 Lukeš I., Mička Z.: Anorganická chemie II, Karolinum 1998
- 4 Vohlídal J., Julák, Štulík: Chemické tabulky, Grada Publishing 1999
- 5 Boyd E. A., Regan A. C., James K.: Synthesis of alkylphosphinic acids from silyl phosphonites and alkyl halides; Tetrahedron Letters 35 (1994) 4223.
- 6 Nifant'ev E. E., Magdeeva R. K., Shehepet'eva N. P. J.: Synthesis of alkylthiophosphonic acids; General Chemistry USSR 50 (1980) 1416.
- 7 Karanewsky D. S., Badia M. C., Cushman D. W., DeForrest J. M., Dejneka T., Loots M. J., Perri M. G., Petrillo E. W. Jr., Powell J. R.: (Phosphinyloxy)acyl amino-acid inhibitors of angiotensin converting enzyme (ace) .1. discovery of (S)-1-[6-amino-2-[[hydroxy(4-phenylbutyl)phosphinyl]oxy]-1-oxohexyl]-L-proline, a novel orally active inhibitor of ace; Journal of Medical Chemistry 31 (1988) 204
- 8 Kabachnik M. I., Jung-Yu C., Tsvetkov E. N.: Esters of unsaturated phosphinous acids; Journal of General Chemistry USSR 32 (1962) 3288
- 9 Gallagher M. J., Ranasinghe M. G., Jenkins I. D.: Stereoselective route to a new class of phosphasugars. Novel analogues of 2-deoxyglucose and 2-deoxyallose; Journal of Organic chemistry 61 (1996) 436
- 10 Dingwall J. G., Ehrenfreund J., Hall R. G., Jack J.: Synthesis of gamma-aminopropylphosphonous acids using hypophosphorous acids; Phosphorus Sulfur 30 (1987) 571
- 11 Gavara L., Petit Ch., Montchamp J.L.: DBU-promoted alkylation of alkylphosphinates and *H*-phosphonates; Tetrahedron Letters 53 (2012) 5000
- 12 Montchamp, J.-L.: Recent advances in phosphorus-carbon bond formation: synthesis of H-phosphinic acid derivatives from hypophosphorous compounds; Journal of Organometallic Chemistry 690 (2005) 2388
- 13 Coudray L., Bravo-Altamirano K., Montchamp J.-L.: Allylic phosphinates via palladium-catalyzed allylation of H-phosphinic acids with allylic alcohols; Organic Letters 10 (2008) 1123
- 14 Rubiere P., Bravo-Altamirano K., Antcyak M. I., Hawkins J. D., Montchamp J.-L.: NiCl₂-Catalyzed hydrophosphinilation; Journal of Organic Chemistry 70 (2005) 4064

- 15 Ebetino F. H., Berk J. D.: A stereoselective process for the preparation of novel
phosphonoalkylphosphinates; *Journal of Organometallic Chemistry* 529 (1997) 135
- 16 Antczak M. I., Montchamp J.-L.: Synthesis of 1,1-bis-phosphorus compounds from
organoboranes; *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 5909
- 17 Loginova L. P., Levin I. V., Matveeva A. G., Pisareva S. A., Nifant'ev E. E.: Acid-
base and complexation properties of gem-diphosphonic and gem-diphosphinic acids in
aqueous solutions and micellar media of surfactants; *Russian Chemical Bulletin,*
international edition 53 (2004) 2000
- 18 Prishchenko A. A., Livantsov M. V., Novikova O. P., Livantsova L. I.,
Petrosyan V. S.: Synthesis of new functionalized mono- and bisorganophosphorus
acids and their derivatives with unsaturated and aromatic fragments; *Heteroatom*
Chemistry 23 (2012) 32
- 19 David T., Procházková S., Havlíčková J., Kotek J., Kubíček V., Hermann P., Lukeš I.:
Methylene-bis[(aminomethyl)phosphinic acids]: synthesis, acid-base and coordination
properties; *Dalton Transactions* 42 (2013) 2414
- 20 Lecerklé D., Sawicki M., Taran F.: Phosphine-catalyzed α -P-addition on activated
alkynes: A new route to P–C–P backbones; *Organic Letters* 8 (2006) 4283
- 21 Ebetino F. H., Jamieson L. A.: The design and synthesis of bone-active phosphinic
acid analogues: I. The pyridylaminomethane phosphonoalkylphosphinates;
Phosphorus, Sulphur and Silicon Vols. 51/52 (1990) 23
- 22 Saadati F., Yokomatsu T.: Reaction of 1-amino bisfosfinic acids with acid
chlorides: Synthesis of novel cyclic 1-hydroxy-1'-amino-1,1-bisfosfinic acids; *Synlett*
12 (2010) 1837
- 23 Hall R. G., Kane P. D., Bittiger H., Froestl W.: Phosphinic acid analogues of
 γ -aminobutyric (GABA). Synthesis of a new radioligand; *Journal of Labelled*
Compounds and Radiopharmaceuticals 36 (1995) 129
- 24 Holá K.: Bakalářská práce, Karolinum 2010

Poděkování

Největší poděkování patří Vojtovi za trpělivé vysvětlování, za příkladné vedení a za čas, který mi věnoval. Vojtův přátelský přístup a pochopení mě často motivoval k většímu úsilí.

Dále bych chtěl poděkovat Sandrovi, Mírovi a Ondrovi za měření a konzultace při řešení NMR a hmotnostních spekter a za další užitečné rady během práce díky kterým jsem ušetřil mnoho času. Celkově kolektivu laboratoře anorganické chemie bych chtěl poděkovat za přátelské přijetí mezi sebe a za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Chtěl bych také poděkovat své rodině, přítelkyni a přátelům za podporu a oporu během studia. Bez nich by tato práce nemohla vzniknout.